

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Factores de riesgo para ingresar en una unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos trasplantados de progenitores hematopoyéticos

Estudio de supervivencia

Tesis Doctoral

Manuela Fernández García

Madrid 2014

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ángel Díaz Pérez por guiarme e introducirme en el mundo del trasplante y de la investigación, por su colaboración sincera en la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Ana Serrano González por su disposición y sus aportaciones.

Al Dr. Juan Arévalo por su ayuda con el análisis estadístico.

A mis padres Paco y Mari, por su apoyo incondicional.

A mi hermana M^a José, por estar ahí siempre.

A Nacho, por hacerme reír cada día y compartir conmigo esta aventura que es la vida.

A mis padres,
a mi hermana
a Nacho.

Índice

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Generalidades del trasplante	1
1.2.- Principales complicaciones del trasplante	4
1.2.1.- Infecciosas	4
1.2.2.- Enfermedad injerto contra huésped	5
1.2.3.- Pulmonar	7
1.2.4.- Renal	9
1.2.5.- Síndrome de obstrucción sinusoidal	10
1.2.6.- Microangiopatía trombótica	11
1.2.7.- Neurológicas	12
1.3- UCIP y el paciente trasplantado	13
2.- OBJETIVOS	25
2.1.- Objetivo primario	25
2.2.- Objetivos secundarios	25
3.- PACIENTES Y MÉTODO	27
3.1.- Análisis estadístico	31
3.2.- Características de los pacientes trasplantados	33
3.3.- Pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP	46
4.- RESULTADOS	51
4.1.- Factores de riesgo para ingresar en UCIP	51
Comparación entre los pacientes que ingresan y no ingresan en UCIP	51
4.1.1.- Análisis univariante	51
4.1.2.- Análisis multivariante	67
4.2.- Evolución de los pacientes que ingresaron en UCIP	69
4.2.1.- Necesidad de soporte intensivo	69
4.2.2.- Comparación entre supervivientes y no supervivientes	75
4.3.- Análisis de supervivencia	80
4.3.1.- Análisis de supervivencia univariante	80
4.4.2.- Análisis de supervivencia multivariante	91
5.- DISCUSIÓN	95
6.- CONCLUSIONES	107
7.- BIBLIOGRAFÍA	109

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Generalidades del trasplante

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), es un procedimiento en el que células precursoras hematopoyéticas (CPH) se administran a un paciente receptor con la intención de repoblar y reemplazar el sistema hematopoyético.

El primer trasplante hematopoyético en humanos se realizó en el año 1950¹.

Numerosos avances han contribuido a que actualmente sea una opción terapéutica más segura y curativa². En primer lugar, la identificación de los antígenos de histocompatibilidad (sistema HLA) y el desarrollo de técnicas moleculares que han permitido seleccionar con mayor exactitud el tipo de donante para el receptor^{3,4}. Posteriormente el descubrimiento de diferentes fuentes para la obtención de células madres tales como médula ósea (MO), sangre periférica (SP), y cordón umbilical (CU). Finalmente las mejorías en la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped y en los tratamientos de soporte durante el periodo de inmunosupresión en el paciente trasplantado^{5,6}.

Actualmente el TPH representa la única opción curativa de enfermedades malignas y no malignas que afectan al sistema hematológico e inmune. Los principales efectos terapéuticos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1.- Efectos terapéuticos del trasplante⁷

Objetivos del trasplante	Enfermedades
Corregir defectos en la producción y en el funcionamiento de las células sanguíneas	Aplasias, hemoglobinopatías
Sustituir a la médula ósea tras un tratamiento mieloablativo	Hemopatías malignas, tumores sólidos
Corregir deficiencias enzimáticas	Síndrome de Hurler
Corregir defectos inmunes	Síndrome hemofagocítico, inmunodeficiencias

Se diferencian distintos tipos de TPH según el criterio de clasificación.

Según el **origen** de los progenitores hematopoyéticos el trasplante puede ser alogénico o autólogo. En el trasplante alogénico, el donante y el receptor son diferentes. En este tipo de trasplante, el criterio más importante es el grado de histocompatibilidad entre el donante y el receptor⁸. En el trasplante autólogo el donante y el receptor son la misma persona. La finalidad de este tipo de trasplante es poder administrar al paciente dosis altas de quimioterapia evitando que la toxicidad hematológica sea un factor limitante.

Según la **fuentes** de progenitores se distingue médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical. Actualmente se considera que la utilización de la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos ha sido uno de los avances más importantes en la historia del trasplante en la última década⁹.

La extracción de las células se realiza de manera diferente según el tipo de fuente. En el caso de la médula ósea se obtienen a través de aspirado de dicha médula, generalmente en la espina iliaca posterosuperior. Cuando la fuente de progenitores es la sangre periférica se extraen mediante aféresis y cuando es cordón umbilical, existen bancos de cordón donde la sangre es recogida, criopreservada y analizada. Dicho procedimiento está estandarizado¹⁰.

La realización de un TPH va precedida de un **acondicionamiento** que persigue fundamentalmente dos objetivos, por un lado eliminar la posible enfermedad residual pretrasplante y facilitar el prendimiento hematopoyético, y por otro implantar el sistema inmune del donante mediante el cual se ejerce el efecto curativo del trasplante alogénico, el denominado efecto injerto contra leucemia o injerto contra el tumor. Dicho acondicionamiento puede ser mieloablativo, basado en el uso de alta dosis de irradiación combinados con alta dosis de quimioterapia, principalmente agentes alquilantes, o acondicionamiento de intensidad reducida, basados en el uso de altas dosis de fármacos inmunosupresores, especialmente fludarabina y globulinas antilinfocitarias combinados con dosis menores de agentes alquilantes como ciclofosfamida, busulfán o tiotepa¹¹.

Cuando se decide realizar un TPH, se lleva a cabo la selección del donante, se obtienen los progenitores hematopoyéticos, y éstos son infundidos al receptor.

Una vez administrados, se inicia la fase *aplásica*, considerada desde el día cero al día más dieciséis donde pueden ocurrir complicaciones debidas a la toxicidad del acondicionamiento y la intensa mielosupresión; a partir de la segunda semana comienza la fase de *recuperación hematológica* donde se observa una progresiva recuperación hemoperiférica y quimerismo, y en la cual la principal complicación es el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda. Finalmente comienza el proceso de *reconstitución inmune*, que se desarrolla, al menos, durante los seis meses postrasplante, donde acontecen las complicaciones tardías.

1.2.- Principales complicaciones del trasplante

1.2.1.- Infecciosas

Las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes trasplantados¹².

La etiología y los mecanismos que desencadenan la infección en el paciente trasplantado, son diferentes según el momento post-trasplante en el que se encuentre⁷, tal y como se expone en la tabla 2.

Tabla 2.-Etiología y mecanismos que desencadenan la infección en el paciente trasplantado.

	VIRAL	BACTERIANA	FÚNGICA/PARÁSITO
Periinjerto (día 0-30) <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Alteración de la barrera mucosa 	HSV Virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza, metapneumovirus Adenovirus Rotavirus, enterovirus	Gram-positivos: <i>Staphylococcus epi-</i> <i>dermis</i> <i>Staphylococcus au-</i> <i>reus</i> , <i>Streptococcus</i> <i>viridians</i> Gram-negativos: <i>Escherichia coli</i> , Kle- bsiella spp, Pseudo- mona	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Mucor spp</i>
Injerto precoz (día 30-100) <ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la inmuni- dad celular • EICH 	CMV Adenovirus Virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza, metapneumovirus Herpes virus 6 Epstein-Barr Poliomavirus (BK y JC)	Gram-positivos: <i>Staphylococcus epi-</i> <i>dermis</i> <i>Staphylococcus au-</i> <i>reus</i> , <i>Streptococcus</i> <i>viridians</i> Gram-negativos: <i>Escherichia coli</i> , Kle- bsiella spp, Pseudo- mona	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Injerto tardío (a partir del día 100) <ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la inmuni- dad celular y humoral • Disfunción retículo- endotelial • EICH 	Varicela zoster CMV	<i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> <i>Haemophilus in-</i> <i>fluenzae</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>

HSV: Virus Herpes Simple, CMV: Citomegalovirus, EICH: Enfermedad injerto contra hésped.

1.2.2.- Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Es la complicación relacionada con el trasplante con una mayor morbi-mortalidad tras el trasplante. Su incidencia es variable y depende del tipo de trasplante¹³. Tradicionalmente se divide en agudo y crónico en función de si aparece antes o después del día 100 post-trasplante. Actualmente se considera que el tiempo de aparición no es un criterio diagnóstico para EICH. La patogenia, características histológicas y presentación clínica del EICH agudo y crónico son diferentes¹⁴. Se reconocen por tanto dos categorías de EICH, que se subdividen a su vez en dos subcategorías. Se define EICH agudo como la ausencia de EICH crónico, y se subdivide en clásico (aparición en los primeros 100 días postrasplante), y en persistente, recurrente o tardío (lesiones compatibles con EICH agudo que aparecen después del día 100 postrasplante, la mayoría de las veces desencadenado por la retirada del tratamiento inmunosupresor).

La categoría de EICH crónico incluye, EICH crónico clásico (sin las características de EICH agudo) y EICH crónico “overlap”, en el cual aparecen juntos EICH crónico y agudo¹⁵.

Los grados de afección por órganos de EICH agudo se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.-Grados de afección por órganos de EICH agudo

Órgano	Grado	Características
Piel	I	Eritema maculopapular <25% superficie corporal
	II	Eritema maculopapular 25-50% superficie corporal
	III	Eritrodermia generalizada
	IV	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
Hígado	I	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
	II	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dL
	III	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dL
	IV	Bilirrubina superior a 15 mg/dL
Intestino	I	Diarrea 500-1000 mL/día (o 30 mL/kg)
	II	Diarrea 1000-1500 mL/día (o 60 mL/kg)
	III	Diarrea > 1500 mL/día (o 90 mL/kg)
	IV	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal

Las principales manifestaciones clínicas de EICH crónico se muestran en la tabla 4¹⁵.

Tabla 4.- Principales manifestaciones de EICH crónico

Órgano o tejido	Diagnósticos	Características	Otras manifestaciones	Comunes*
Piel	Poiquiloderma Liquen plano Cambios escleróticos Morfea Liquen escleroso	Despigmentación	Alteraciones sudoración Ictiosis Hipo/hiperpigmentación	Eritema Rash maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia Uñas quebradizas Onicolisis Pterigium ungueal		
Cuero cabelludo y vello corporal		Alopecia Lesiones papuloescamosas	Pelo fino, desigual, opaco Canas precoces	
Boca	Liquen plano Hiperqueratosis Esclerosis (dificultad apertura boca)	Xerostomía Mucocele Atrofia mucosa Pseudomembranas Úlceras		Dolor
Ojos		Sequedad, dolor, sensación de cuerpo extraño Conjuntivitis cicatricial Queratoconjuntivitis seca Queratopatía puntata	Fotofobia Hiperpigmentación peri-orbitaria Blefaritis	
Genitales	Liquen plano Estenosis vaginal	Erosiones, fisuras Úlceras		
Tracto GI	Liquen plano Estenosis alta o 1/3 medio de esófago		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia Náusea-vómitos Diarrea Pérdida de peso Retraso del crecimiento
Hígado				Aumento de bilirrubina o Fosfatasa alcalina superior a 2 veces su valor normal. Aumento de GOT, GPT superior a 2 veces su valor.
Pulmones	BO diagnosticada por biopsia	BO diagnosticada por PFR y radiología		BONO

Aparato locomotor	Fascitis Rigidez o contractura articular por esclerosis	Miositis Polimiositis	Edemas Calambres Artralgias o artritis
Sistema hemopoyético o inmune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia
Otros			Derrames pleural o pericárdico, ascitis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia gravis Arritmias o cardiomiopatía

*: Aparecen también en el EICH agudo. BO: bronquiolitis obliterante. BONO: bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. GI: gastrointestinal. PFR: pruebas de función respiratoria.

1.2.3.- Pulmonar

Las principales complicaciones pulmonares postrasplante se dividen en infecciosas y no infecciosas (tabla 5).

Tabla 5.-Principales causas de lesión pulmonar y fallo respiratorio postrasplante

Precoz (Día 0-100)	Tardía (Día +100)
No infecciosas Edema pulmonar Síndrome de injerto Hemorragia alveolar difusa Neumonitis intersticial aguda Microangiopatía trombótica	No infecciosas Bronquiolitis obliterante Toxicidad pulmonar tardía EICH crónico
Infecciosas <u>Bacterias</u> : Gram negativo en cadena, Gram positivo <u>Virus</u> : HSV, CMV, adenovirus, HHV6, VRS, influenza, parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus <u>Fúngico</u> : <i>Cándida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Infecciosas <u>Bacterias</u> : encapsuladas, bacilos gram negativos, cocos gram positivos <u>Virus</u> : adenovirus, CMV, VZV, VEB <u>Fúngico</u> : <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> .

CMV: Citomegalovirus EICH: enfermedad injerto contra huésped, HHV6: virus Herpes 6, HSV: virus Herpes simple, VEB: Virus de Epstein-Barr, VZV: virus Varicela Zoster.

Se define Síndrome de neumonía idiopática (SNI), como daño pulmonar de etiología no infecciosa que acontece en pacientes postrasplantados, y puede afectar a parénquima pulmonar, endotelio vascular o epitelio de la vía aérea¹⁶. Dicha lesión no puede ser

atribuida a causa infecciosa, cardiogénica o renal¹⁶. La incidencia es variable, pero puede afectar hasta un 25% de pacientes tras un trasplante alogénico¹⁷. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de SNI son: acondicionamiento mieloablativo, trasplante alogénico, EICH, disparidad HLA donante-receptor, alteración de la función pulmonar pretrasplante y la edad del receptor¹⁶. Las manifestaciones clínicas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6.-Formas de presentación clínica del Síndrome de neumonía idiopática.

Forma de presentación clínica	Localización lesión tisular	Clínica	Tiempo post-trasplante	Hallazgos radiológicos
Neumonitis intersticial aguda	Parénquima pulmonar	Fiebre, tos, disnea, hipoxemia	Precoz (primeros tres meses)	Infiltrados bilaterales
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Parénquima pulmonar	Fiebre, tos, disnea, hipoxemia	Precoz (primeros tres meses)	Infiltrados bilaterales
Síndrome de injerto	Endotelio vascular	Fiebre, tos, disnea, exantema, ganancia de peso	Precoz, 5-7 días postrasplante	Infiltrado intersticial bilateral, derrame pleural
Hemorragia alveolar difusa	Endotelio vascular	Tos, disnea, sangrado en lavado broncoalveolar, raramente hemoptisis	Precoz (1-3 meses postrasplante)	Infiltrados difusos
Neumonía organizada	Epitelio vía aérea	Fiebre, tos, disnea, reducción de FVC	Tardío (2-12 meses)	Lesiones en “vidrio deslustrado” y aspecto parcheado.
Bronquiolitis obliterante	Epitelio vía aérea	Tos, taquipnea, sibilancias, reducción de FEV1	Tardío (3-24 meses)	Radiografía de tórax: hiperinsuflación TC torácico: patrón radiológico de bronquiolitis constrictiva con atrapamiento aéreo, bronquiectasia y engrosamiento paredes bronquiales

FVC: Capacidad vital forzada, FEV1: espiración forzada, TC: Tomografía computarizada.

1.2.4.- Renal

La lesión renal aguda se produce con frecuencia después del trasplante. Aproximadamente un 50% de los pacientes trasplantados tienen signos de daño renal agudo (DRA), y entre un 5% y 20% desarrollan daño renal crónico¹⁸.

La etiología del DRA es multifactorial. Los principales factores de riesgo para desarrollar lesión renal son: trasplante alogénico, acondicionamiento mieloablativo, lesión renal pretrasplante, toxicidad (ciclosporina, anfotericina B, cidofovir, foscarnet, ciclofosfamida), shock séptico, síndrome de obstrucción sinusoidal, nefropatía por virus BK^{7,19}.

El desarrollo de daño renal, se describe en diversos trabajos como factor de riesgo de mortalidad en pacientes oncológicos. Michael y col.²⁰ describen que un 10% de los pacientes trasplantados de su estudio desarrollan daño renal, y un 42% de dichos pacientes fallecen. Tomaske y col.²¹ observan que el daño renal, unido a fallo respiratorio o necesidad de soporte hemodinámico, se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad. El pronóstico del daño renal en el paciente oncológico va a depender del contexto en el que se desarrolle. Por ejemplo, un daño renal agudo en el contexto de un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con quimioterapia se asocia a un relativo buen pronóstico, mientras que un daño renal en el contexto de un fallo multiorgánico se asocia a una elevada mortalidad²².

1.2.5.- Síndrome de obstrucción sinusoidal

En el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), también llamado enfermedad veno-oclusiva hepática, el órgano principalmente implicado es el hígado. Suele ocurrir en los primeros 30 días postrasplante. Sus manifestaciones clínicas son: ganancia ponderal, ictericia (hiperbilirrubinemia), hepatomegalia y ascitis. Su incidencia es de un 8% a 14% en pacientes trasplantados²³. Los principales factores de riesgo son: altas dosis de quimioterapia (especialmente busulfán, melfalan y ciclofosfamida), radiación corporal total, lesión hepática pretrasplante, donante no emparentado, nutrición parenteral y serología positiva a Citomegalovirus en el receptor^{24,25}.

Para su diagnóstico se utilizan los siguientes criterios:

Clínicos:

*Criterios de Baltimore*²⁶. En los primeros 21 días postrasplante:

- Bilirrubina superior a 2 mg/dL
- Hepatomegalia dolorosa
- Ascitis
- Aumento de peso (>5 % de su basal)

*Criterios de Seattle*²⁷. En los primeros 20 días postrasplante:

- Bilirrubina mayor a 2 mg/dL
- Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho
- Aumento de peso (> 2% de su basal)

Histológicos: oclusión de las vénulas hepáticas, reducción del diámetro de la luz venular, fleboesclerosis, fibrosis sinusoidal, hepatocitos necróticos.

Hemodinámico/ecográfico: aumento del gradiente de presión venosa hepática superior a 10 mmHg en pacientes sin hepatopatía previa. También puede observarse: engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, ascitis, hepatomegalia, aumento del diámetro portal y alteración del flujo portal.

La evolución de este síndrome se relaciona con su gravedad. Pacientes con SOS leve, moderada, tienen una baja mortalidad (20%), por el contrario pacientes con SOS grave, la mortalidad aumenta hasta el 80%, especialmente en el contexto de fallo multiorgánico²³.

1.2.6.- Microangiopatía trombótica

Este proceso también tiene una elevada morbi-mortalidad postrasplante. Su incidencia, prevalencia e incluso su fisiopatología es confusa actualmente²⁸. Suele acontecer en los primeros 100 días tras un trasplante alogénico. La lesión inicial consiste en un daño en el endotelio de la pared vascular, lo que origina una activación plaquetar, anemia hemolítica microangiopática, microtrombos, depósitos de fibrina, y finalmente daño orgánico²⁸. El órgano que se afecta con más frecuencia es el riñón. También puede afectar a otras localizaciones como pulmón e intestino²⁹. Histológicamente se caracteriza por adelgazamiento de la pared capilar, inflamación de células endoteliales con separación de la membrana basal, extravasación de hematíes fragmentados y microvesículas ocluidas con trombos de fibrina²⁸. Múltiples desencadenantes como infecciones, altas dosis de quimioterapia, radioterapia, inhibidores de la calcineurina y EICH se asocian con microangiopatía trombótica²⁹.

Actualmente los criterios diagnósticos incluyen: porcentaje de esquistocitos en sangre periférica superior al 4%; trombocitopenia (recuento plaquetar inferior a $50 \times 10^9/L$ o una reducción del 50% o superior del recuento plaquetar previo), incremento de LDH, descenso en la concentración de la hemoglobina y disminución de la haptoglobina sérica³⁰.

1.2.7.- Neurológicas

Las complicaciones neurológicas pueden ocurrir entre un 10% y un 50% de los pacientes trasplantados y tienen una elevada morbi-mortalidad³¹. El espectro de las complicaciones neurológicas es muy amplio. Las convulsiones y la encefalopatía aguda son las principales causas neurológicas que originan el ingreso del paciente en una unidad de Cuidados Intensivos. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones incluyen: irradiación corporal total, EICH, e hipertensión causada por inhibidores de la calcineurina usada como profilaxis de EICH³².

Las principales complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados son^{31,32,33}:

- Infecciosas

Viral: Adenovirus, Herpes virus 6 y 7, Polioma virus (virus BK y JC).

Bacterias: *Streptococcus pneumoniae*.

Fúngicas: *Aspergillus spp*, *Candida spp*.

Protozoos: *Toxoplasma gondii*.

- Toxicidad relacionada con el acondicionamiento

Quimioterapia: busulfán, ifosfamida, citarabina, metotrexato intratecal

Radioterapia

- Toxicidad farmacológica

- *Encefalopatía posterior reversible*: puede manifestarse como confusión, ceguera cortical, alucinaciones visuales, crisis y déficits motores³⁴. En la prueba de imagen, se pueden observar lesiones de la sustancia blanca en la zona occipital y en la corteza³⁵.

- Hemorragia intracraneal

- Encefalomiелitis aguda diseminada

- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

1.3- UCIP y el paciente trasplantado

A pesar de la considerable mejoría de la supervivencia que se ha experimentado en la Hemato-Oncología infantil durante los últimos años y la posibilidad de hacer extensiva la indicación de trasplante hematopoyético a cada vez un mayor abanico de patologías y situaciones, la patología hemato-oncológica continúa siendo la principal causa de muerte no accidental en la infancia y adolescencia³⁶. El desarrollo de regímenes de tratamiento más intensivos y agresivos ha sido el responsable, en gran medida, del avance en las tasas de supervivencia en los niños con cáncer. Sin embargo, estos protocolos se asocian a un mayor riesgo de complicaciones y situaciones críticas que han propiciado un aumento en la necesidad de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)³⁷.

El paciente trasplantado, en comparación con el paciente oncológico no trasplantado, tiene un mayor riesgo de ingresar en UCIP³⁸ y un peor pronóstico durante dicho ingreso^{39,40}.

La proporción de pacientes trasplantados que requiere ingreso en UCIP es variable, en algunas series alcanza hasta el 44%^{41,42}. Las complicaciones que motivan el ingreso en UCIP suelen ocurrir entre los 2 y los 5 meses tras la realización del trasplante⁴³. Las causas más frecuentes de ingreso varían dependiendo de las series. Las complicaciones pulmonares, seguidas de shock séptico y alteraciones neurológicas coinciden en la mayoría de ellas^{38,43,44}. La mortalidad de los pacientes trasplantados que precisan ingreso en UCIP oscila entre un 25% y 91%⁴¹.

Para el correcto tratamiento de estos pacientes es necesaria una colaboración estrecha entre intensivista y hemato-oncólogo. Mc Arthur y col.⁴⁵, realizan una encuesta en treinta y tres centros dirigida a un especialista en trasplante y a un especialista en cuidados intensivos. Responden el 88% de los especialistas en trasplante y el 97% de los especialistas en cuidados intensivos. El 75% de los médicos especialistas en trasplante afirma que no hay en su unidad criterios estandarizados para el ingreso en UCIP. Esto condiciona que los motivos por los que se consulta al médico intensivista sean

muy diversos. El análisis de dichas encuestas sugiere una estrecha colaboración entre ambos especialistas. El 75% de los centros afirma que la Unidad de Cuidados Intensivos colabora con el paciente trasplantado cuando éste está fuera de la Unidad. Esta colaboración entre especialistas se mantiene en el 72% de los centros cuando el paciente está ingresado en UCIP. Los beneficios del abordaje multidisciplinar en este tipo de pacientes se han puesto de manifiesto en diversos trabajos ^{42,46,47}.

También es necesario, para mejorar la evolución de estos pacientes, un ingreso precoz en UCIP. Cheuk y col.⁴⁸ analizan factores pronósticos en pacientes pediátricos trasplantados y concluyen que el tiempo medio desde que se inicia el deterioro del paciente hasta su ingreso en UCIP es significativamente menor en los pacientes que sobreviven (5 vs 12 horas, $p=0,02$).

Por otro lado, es importante conocer qué pacientes tienen un mayor riesgo de situaciones amenazantes para la vida, con el objetivo de prevenir dichas complicaciones e informar a los familiares sobre la morbi-mortalidad del trasplante⁴⁹.

Diversos autores han investigado sobre los factores de riesgo de un paciente trasplantado para ingresar en UCIP. Díaz y col.⁵⁰ refieren que los pacientes con un trasplante alogénico, con una enfermedad no maligna, o en los que se realiza el trasplante en una fase avanzada de la enfermedad tienen mayor probabilidad de ingresar en UCIP.

González-Vicent y col.⁵¹ proponen un sistema de puntuación, que ayuda a predecir el riesgo de ingresar en UCIP en un paciente trasplantado. Consideran que tiene un mayor riesgo ser varón, recibir un trasplante alogénico, presentar síndrome de injerto, EICH grado II o superior, y si el trasplante se recibe tras una segunda remisión completa de la enfermedad de base. Aspesberro y col.⁵² observan que la realización de un segundo trasplante o la presencia de EICH grado III o IV aumentan la probabilidad de ingreso en UCIP.

Cuando un paciente trasplantado ingresa en UCIP es necesario conocer, por un lado, si el ingreso está indicado, y por otro lado, si existen algunas variables presentes en el momento del ingreso que puedan ayudar a predecir su evolución. Demaret y col.⁵³ presentan un algoritmo para determinar si está indicado el ingreso en UCIP de un paciente trasplantado. Proponen realizar un “ensayo de ingreso en UCIP”, en el cual

en el momento del ingreso se ofrece todo el soporte que sea necesario. Entre el tercer y quinto día del ingreso se realiza una nueva valoración y se decide en función de la evolución del paciente^{54,55}. Esto podría ayudar a identificar a los pacientes que continúan en estado crítico a pesar del tratamiento, sin ninguna mejoría o incluso con empeoramiento de su situación, en los que la limitación del esfuerzo terapéutico sería la opción más adecuada^{54,55}. Se considera que la probabilidad de supervivencia es baja en pacientes con persistencia o empeoramiento de fallo multiorgánico durante 72 horas, y en pacientes trasplantados con ventilación mecánica durante más de 15 días⁵⁶. Los pacientes trasplantados intubados con neumonitis tienen un peor pronóstico^{57,58}. Hayes y col.⁴⁴ recomiendan plantear la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes trasplantados que ingresan en UCIP con fallo respiratorio debido a neumonitis y sin mejoría tras 72 horas de ventilación mecánica.

En el momento actual se carece de criterios validados y estandarizados para la indicación de ingreso en UCIP de este tipo de pacientes.

Ante esta situación surge la necesidad de definir factores presentes al ingreso en UCIP relacionados con el pronóstico. El sistema de puntuación PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score), es una de las herramientas utilizadas para predecir la evolución del paciente a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Fue desarrollado en los años ochenta, examinando diversos parámetros durante las primeras 24 horas de ingreso en UCIP. Se recogieron datos de 1400 pacientes pediátricos, pertenecientes a nueve unidades pediátricas. Se seleccionaron 14 variables que se correlacionaban con la evolución del paciente en UCIP. Las variables incluidas fueron presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, ratio PO_2/FiO_2 , $PaCO_2$, escala de Glasgow, reacción pupilar, tiempo de protrombina, tiempo parcial de protrombina activada, valores al ingreso de calcio, potasio, glucosa, bicarbonato y bilirrubina⁵⁹. A pesar de las modificaciones realizadas en este sistema de puntuación para que sea empleado en el mayor número de situaciones clínicas posibles⁶⁰, se ha observado en diversos estudios que subestima la mortalidad del paciente trasplantado^{44,61,62}. Esto puede deberse a que no contempla parámetros directamente relacionados con el trasplante⁶⁰.

Por tanto, es necesario, el desarrollo de nuevas herramientas para una correcta valoración de estos pacientes.

Se han realizado intentos de desarrollar sistemas de puntuación más específicos. Scheneider y col.⁶¹ proponen el sistema O-PRISM (tabla 7). Añade tres parámetros al sistema PRISM. Estos parámetros son: la presencia y gravedad de EICH, el valor de la proteína C reactiva (PCR), y la presencia de sangrado macroscópico. En algunos estudios, la presencia de EICH agudo ha sido identificado como el principal factor de riesgo asociado a fallo multiorgánico y a la necesidad de ingreso en UCIP^{43,63}. La presencia de infección y de hemorragia gastrointestinal o pulmonar también son considerados en algunas publicaciones factores de mal pronóstico^{64,65}.

Los parámetros del O-PRISM se pueden obtener fácilmente en la práctica clínica diaria. Contiene parámetros fisiológicos que pueden ayudar a evaluar el pronóstico y la toxicidad relacionada con el trasplante. A pesar de que algunos estudios retrospectivos⁶⁴ demuestran la utilidad de este sistema para identificar precozmente al paciente trasplantado con alto riesgo de complicaciones, hay que tener en cuenta que debido al intervalo de confianza tan amplio que presenta dicho sistema, es inapropiado para la toma de decisiones como la limitación del esfuerzo terapéutico⁶⁶.

Actualmente se considera que el sistema de puntuación O-PRISM permite medir de manera objetiva la morbilidad en pacientes trasplantados⁶⁴.

Tabla 7.- Sistema de puntuación PRISM y O-PRISM

Variable	Edad menor de 2 años	Cualquier edad	Edad superior a 2 años	Puntuación
Presión arterial sistólica (mm Hg)	130-160 o 55-65		150-200 o 66-75	2
	>160 o 40-54		>200 o 50-64	6
	<40		<50	7
Presión arterial diastólica (mm Hg)	>110		>110	4
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	>160 o <90		>150 o <80	4
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	61-90		51-70	1
	>90		>70	5
PaO₂/FiO₂		200-300		2
		<200		3
PaCO₂ (mm Hg)		51-65		1
		>65		5
Bicarbonato (mmol/L)		<16 o >32		3
Escala Glasgow		<8		6
Reacción pupilar		Dilatadas o anisocóricas		4
		Dilatadas e isocóricas		10
PT/PTT		>1,5 valor control		2
Bilirrubina total (mg/dL)		>3,5		6
Potasio (mmol/L)		3-3,5 o 6,5-7,5		1
		<3 o >7,5		5
Calcio (mmol/L)		1,7-2 o 3-3,7		2
		<1,7 o >3,7		6
Glucosa (mg/dL)		40-60 o 250-400		4
		<40 o >400		8
Parámetros adicionales OPRISM				
Sangrado macroscópico		Sí		4
EICH		Grado 2		2
		Grado > 2		4
Proteína C Reactiva (mg/dL)		>10		4

EICH: Enfermedad injerto contra huésped. PT: tiempo de protrombina. PTT: tiempo parcial de protrombina activada.

En el año 1996, Rubenfeld y Crawford⁶⁷, publicaron sus resultados sobre la evolución de pacientes adultos trasplantados que ingresaban en una unidad de cuidados intensivos. La presencia de fallo respiratorio asociado a la necesidad de ventilación mecánica era un indicador de mal pronóstico. Dicho pronóstico empeoraba si el paciente precisaba soporte inotrópico, o presentaba daño hepático o renal. Los autores señalaron, que durante el periodo de estudio (años 1980-1990), existía una tendencia a la mejoría en el pronóstico de estos pacientes.

Desde entonces diversos investigadores han publicado trabajos con el objetivo de describir qué ocurre con la supervivencia del paciente pediátrico trasplantado que ingresa en una unidad de cuidados intensivos (tabla 8).

Algunas publicaciones refieren que la supervivencia no ha mejorado. Apuntan como principales factores de mal pronóstico la lesión pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica^{58,68,69}. Keenan y col.⁵⁸ estudiaron la supervivencia en 121 pacientes pediátricos trasplantados que precisaron ventilación mecánica, siendo dicha supervivencia del 7% en el día más treinta de la extubación. Definen como factores de mal pronóstico la afectación pulmonar como causa de la intubación, la presencia de infección pulmonar y el fallo multiorgánico. Proponen identificar a este grupo de pacientes en los cuales la probabilidad de supervivencia es cercana a cero, recomendando la limitación del esfuerzo terapéutico. Otras series describen una mejoría en la supervivencia^{42,46,70,71}. Kache y col.⁴² analizaron la supervivencia en 183 pacientes pediátricos trasplantados entre 1992 y 2004. Observaron una mejoría en la supervivencia al alta de la UCIP, siendo un 18% durante el periodo de 1992 a 1999, y ascendiendo a un 54% en el periodo 2000-2004. Definieron como factores de mal pronóstico la presencia de enfermedad maligna como causa del trasplante, la necesidad de terapia continua de depuración extrarrenal (TCDE) y el fallo respiratorio (definido como coeficiente P/F inferior a 300). Destacaron que la supervivencia había mejorado, incluso en los pacientes que requieren ventilación mecánica. Los pacientes con fallo respiratorio y necesidad de TCDE seguían teniendo mal pronóstico. Debido a esta mejoría en la supervivencia, proponen ofrecer todo el soporte necesario cuando un paciente trasplantado ingresa en la UCIP.

Aspesberro y col.⁵² analizaron la supervivencia en 266 pacientes trasplantados. Cincuenta y tres (20%) ingresaron en UCIP. Treinta y seis (14%) requirieron ventilación mecánica. Nueve (25%) de estos pacientes sobrevivieron a los seis meses del alta en UCIP. Ocho (22%) tuvieron una supervivencia superior a los tres años. Compararon con una cohorte del mismo centro, con datos recogidos entre 1983 y 1996. La supervivencia fue del 7% a los seis meses del alta de la UCIP. Concluyen que hay una mejoría en la supervivencia de los pacientes pediátricos trasplantados que ingresan en UCIP y que precisan ventilación mecánica. El fallo cardíaco, la duración de ventilación mecánica superior a siete días y la necesidad de TCDE aumentaban el riesgo de mortalidad.

Tamburro y col.⁷² analizaron la supervivencia en pacientes oncológicos no trasplantados y en pacientes trasplantados en diferentes periodos de tiempo. Destacan que hay una mejoría en la supervivencia en ambos grupos. La diferente evolución entre los pacientes no trasplantados y los trasplantados que requieren ventilación mecánica hace que se cuestionen que la afectación pulmonar en el paciente con un trasplante alogénico pueda tener una fisiopatología diferente. Proponen como causas, una mayor y más prolongada inmunosupresión y la inflamación originada por la respuesta del sistema inmune del donante. Dado que la fisiopatología puede ser diferente, sugieren emplear nuevas terapias para intentar mejorar la supervivencia de los pacientes con trasplantes alogénicos que requieren ventilación mecánica.

Tabla 8.- Principales estudios pediátricos, incidencia, factores de riesgo de ingreso y mortalidad en UCIP.

Referencia	Periodo de estudio	Número de pacientes	Número de pacientes admitidos en UCIP (n[%])	Factores de riesgo para ingresar en UCIP	Factores de riesgo asociados a mortalidad en UCIP	Mortalidad en UCIP (%)
Hayes et al⁴⁴	1987-1997	367 TPH	39 (10,6)	Donante no emparentado, leucemia	Afectación pulmonar, necesidad de VM	78
Díaz de Heredia et al⁴³	1991-1995	176 TPH	31 (17,6)	Trasplante alogénico, EICH agudo grado III-IV	Afectación pulmonar, necesidad de VM, fallo multi-orgánico	45
Lamas et al⁷³	1992-2002	151 TPH	44 (29,1)	NR	VM, FMO, EICH, sexo masculino	70
Cheuk et al⁴⁸	1992-2002	125 TPH	19 (15,2)	Leucemia mieloide aguda	VM, sangrado macroscópico	84
Kache et al⁴²	1992-2004	183 TPH	81 (44,3)	NR	Malignidad, daño renal, TCDE	43
Díaz et al⁵⁰	1993-2001	240 TPH	42 (17,9)	Trasplante alogénico, enfermedad no maligna, estadio avanzado de la enfermedad	FMO	69
Jacobe et al⁷⁴	1994-1998	210 TPH	40 (19,1)	NR	VM	63
Tomaske et al²¹	1998-2001	128 TPH	23 (17,9)	NR	Duración de VM > 5 días	65
Gonzalez-Vi-cent et al⁵¹	1998-2002	198 TPH	36 (18,2)	Varón, > primera RC, trasplante alogénico, Síndrome de injerto, EICH > 2	Menor puntuación en la escala de riesgo de mortalidad	53
Hassan et al⁷⁵	1998-2008	124 TPH	19 (15,3)	Trasplante no idéntico, daño renal	Fallo respiratorio, shock séptico	17
Faraci et al³⁸	1999-2010	1278 (enfermedad maligna y no maligna); 471 TPH	54 (4,2)	Edad, enfermedad no maligna, realización de TPH	VM, enfermedad maligna, año de ingreso UCIP inferior a 2005	52
Aspesberro et al⁵²	2000-2006	266 TPH	53 (19,9)	Enfermedad no maligna, EICH agudo grado III-IV, segundo trasplante	Fallo cardíaco, duración de VM > 7 días, daño renal que precisa TCDE	51
Odek et al⁷⁶	2002-2012	821 inmunodeficiencias primarias, 20 TPH	51 (6)	NR	VM, FMO, TCDE, inotrópicos, estancia en UCIP	54
Chima et al⁷⁷	2004-2010	448 TPH	155 (34,6)	NR	Daño renal, fallo respiratorio	55
Cole et al⁷⁸	2005-2009	111 TPH	39 (35)	NR	FMO	54

EICH: enfermedad injerto contra huésped; FMO: fallo multiorgánico; NR: no recogido; RC: remisión completa; TCDE: terapia continua de depuración extrarrenal; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; VM: ventilación mecánica.

La mejoría en la supervivencia de estos pacientes puede ser explicada por avances en el manejo del paciente trasplantado y en el soporte en las unidades de cuidados intensivos.

Desde el punto de vista oncológico destaca: la selección de los pacientes a los que se les realiza el trasplante; la utilización de sangre periférica como progenitor de células hematopoyéticas^{79,80}; la infusión del linfocitos T del donante, lo que permite realizar acondicionamiento de intensidad reducida, permitiendo un adecuado injerto y minimizando el riesgo de EICH; la utilización de regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad; la detección precoz de complicaciones, realizando biopsia cuando se sospeche EICH, con la finalidad de diagnóstico y tratamiento precoz; inicio de tratamiento precoz con defibrótido en el manejo del síndrome de obstrucción sinusoidal^{81,82}; los avances en profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones, como por ejemplo la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, para la detección de Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Adenovirus, Varicela Zoster y virus Herpes Simple; finalmente la existencia de medicación que modula la inflamación (etanercept, rituximab, infliximab), que permite el tratamiento de EICH, lesión pulmonar y síndrome linfoproliferativo postrasplante^{46,83}.

Entre los avances en las unidades de cuidados intensivos, destacan en primer lugar, las estrategias de protección pulmonar.

Durante los años 1970 y principios de 1990 se realizaron varios estudios con pacientes pediátricos trasplantados con fallo respiratorio. Los pacientes que precisaron ventilación mecánica tuvieron un peor pronóstico. La supervivencia al alta y a los 6 meses del alta de la UCIP fue del 11%-12% y 3%-7% respectivamente^{57,63}. Revisiones más recientes han demostrado una mejoría en la supervivencia. Describen una tasa de supervivencia del 30-45% al alta de la UCIP, y del 14-20% a los 6 meses^{44,49,52}.

Avances en el conocimiento y tratamiento de la dificultad respiratoria aguda en pacientes trasplantados han contribuido a esta mejoría en la supervivencia. En 1998, Amato y col.⁸⁴, publicaron sus resultados sobre la utilización de un volumen tidal pequeño en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En dicho estudio observaron una menor mortalidad en pacientes que eran ventilados con

volumen tidal bajo (6 mL/kg en vez de 12 mL/kg). Éstos resultados pueden ser explicados porque la utilización de un volumen tidal pequeño reduce el riesgo de barotrauma y permite una mejor ventilación de los diferentes segmentos pulmonares⁸⁵.

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), es una forma de ventilación mecánica que emplea volúmenes ligeramente inferiores al espacio muerto (50-100 ml) y frecuencias respiratorias elevadas (3-15 Hz). El uso de la VAFO proporciona la combinación de un bajo volumen corriente superpuesta a la presión de distensión alveolar, haciendo vibrar al alveolo mientras lo mantiene abierto⁸⁶.

La eficacia de dicha forma de ventilación es controvertida en la actualidad. Por un lado, algunos estudios muestran que es eficaz tanto en adultos como en niños con SDRA^{87,88}, e incluso que su utilización precoz se asocia a una mejoría en la supervivencia en pacientes con trasplante de cordón y fallo respiratorio agudo⁸⁹. Por otro lado, publicaciones recientes afirman que la utilización de la VAFO comparado con el uso ventilación mecánica convencional en niños con fallo respiratorio agudo se relaciona con una peor evolución⁹⁰.

Otras terapias con resultados menos concluyentes son la utilización de óxido nítrico inhalado⁹¹ y la colocación del paciente en posición prono⁹².

La ventilación no invasiva utiliza un respirador conectado al paciente a través de un circuito de tubuladuras y un dispositivo, denominado interfase, acoplado a la nariz (máscara nasal), o a la boca y nariz (máscara facial) del paciente mediante un arnés. Hay gran variedad de respiradores, circuitos e interfases disponibles y combinables entre sí⁹³.

Diversos estudios han mostrado los beneficios de este tipo de ventilación en pacientes hemato-oncológicos^{94,95}. Los autores sugieren que esto puede deberse a que preserva la ventilación espontánea, disminuyendo la necesidad de sedación; disminuye el riesgo de neumonía nosocomial; menor repercusión hemodinámica comparada con la ventilación invasiva.

Recientes artículos sugieren la utilización de la terapia continua de depuración extrarrenal (TCDE) en pacientes con daño pulmonar agudo para mejorar la supervivencia⁹⁶. Esto es aún controvertido. En algunos estudios se ha observado una mejoría de la

supervivencia en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y TCDE^{97,98,99}, mientras que en otras publicaciones estos resultados no han sido concluyentes¹⁰⁰. Esta técnica puede mejorar la evolución de los pacientes con fallo respiratorio agudo por su papel en el manejo de líquidos, evitando la sobrecarga hídrica. Algunos autores argumentan que puede tener un papel beneficioso en la eliminación de las citoquinas proinflamatorias que actúan en la fisiopatología del daño pulmonar agudo⁹⁷. Los estudios realizados en animales, (cerdos¹⁰¹ y perros¹⁰²), demuestran que la TCDE produce mejoría en la función pulmonar. En los estudios realizados en humanos se observa que el descenso de los niveles de citoquinas proinflamatorias se produce de manera precoz y de forma transitoria^{103,104}. Una alta tasa de filtración (35 mL/kg/minuto), ha demostrado ser beneficiosa en la disminución de las citoquinas proinflamatorias y en la mejoría de la supervivencia en adultos con shock séptico refractario¹⁰⁵. Llevar a cabo esta técnica en la práctica clínica diaria es difícil, fundamentalmente por la maquinaria empleada y el coste⁹⁶.

Avances en el manejo de las infecciones también pueden haber contribuido a mejorar la supervivencia. El diagnóstico precoz, la utilización de medicaciones más efectivas y con menor toxicidad, la terapia dirigida por objetivos¹⁰⁶. La resucitación precoz y por objetivos del shock séptico ha demostrado una mejoría evidente de la supervivencia^{106,107}. Son múltiples los trabajos que avalan las ventajas indiscutibles de este tratamiento que va a ser determinante para el pronóstico tanto en adultos como en niños^{108,109}. Se engloba en el concepto de “tratamiento precoz” las medidas de resucitación en las seis primeras horas, tras el reconocimiento o la sospecha de la situación de sepsis o shock séptico. La realización de las medidas adecuadas en la llamada “hora de oro” es esencial en la mejora del pronóstico.

En el año 2001 Bernard y col.¹¹⁰ publica un estudio en adultos, en el cual la administración de proteína C recombinante en pacientes con sepsis mejora la supervivencia. Actualmente se desaconseja su uso en los pacientes pediátricos por no haber demostrado utilidad y haber incrementado el riesgo de sangrado en un ensayo pediátrico^{111,112}.

Otro de los temas controvertidos es el uso de altas dosis de corticoides en el manejo del shock séptico en pacientes trasplantados. Lefering y col.¹¹³ dirigen un metanálisis entre los años 1980-1990 para valorar la utilidad del tratamiento corticoideo en pacientes con shock séptico. Concluyen que la administración de altas dosis de corticoides en pacientes con shock séptico, sólo mejora la supervivencia en aquellos pacientes que tienen una insuficiencia adrenal. En 1998, Bollaert y col.¹¹⁴ revisan los efectos de la administración de pequeñas dosis de hidrocortisona (100 mg, tres veces al día, durante cinco días). Observan una mejoría en parámetros hemodinámicos y una reducción de la mortalidad en un 30%. Annane y col.¹¹⁵ demuestran una reducción de la mortalidad en pacientes adultos con tratamiento vasopresor y ventilación mecánica, administrando 50 mg de hidrocortisona, 4 veces al día durante 5 días. Los pacientes trasplantados tienen un alto riesgo de insuficiencia adrenal debido a los tratamientos recibidos (corticoides asociados a quimioterapia, manejo de EICH). Queda por definir qué pacientes, a qué dosis y durante cuánto tiempo se podrían beneficiar del tratamiento corticoideo.

En los últimos años el trasplante en pediatría, el seguimiento del paciente trasplantado, así como el soporte en la unidad de cuidados intensivos han variado. No existen muchas publicaciones recientes que evalúen los desencadenantes que originan que un paciente trasplantado ingrese en UCIP, y la repercusión de estos avances sobre la supervivencia. Esta serie reciente tiene como principal objetivo determinar los factores de riesgo para ingresar en UCIP y valorar si las modificaciones en el cuidado de los pacientes han contribuido a una mejor evolución.

2.- OBJETIVOS

2.1.- Objetivos primarios

- Analizar los factores de riesgo de ingresar en UCIP de los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- Investigar los factores asociados a mortalidad en la UCIP de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

2.2.- Objetivos secundarios

- Determinar las causas de ingreso en UCIP de los pacientes sometidos a TPH.
- Identificar parámetros objetivos al ingreso que ayuden a predecir la evolución.
- Conocer las características clínicas y la evolución de los pacientes ingresados.

3.- PACIENTES Y MÉTODO

Se ha realizado una revisión retrospectiva de la evolución de todos los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos desde el 1 de Enero de 2005 hasta el 31 de Diciembre de 2011 en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Se han revisado todos los pacientes a los que se les ha realizado un TPH en este centro, y los que han precisado ingreso en UCIP durante dicho periodo.

Se han excluido del estudio a los paciente que ingresan en la UCIP tras una intervención quirúrgica o para la realización de alguna técnica (canalización de vías, fibrobroncoscopia). En los pacientes que reingresaron en la UCIP, sólo se han recogido los datos del primer ingreso. Se han especificado las variables reingreso y número total de ingresos en UCIP.

El centro es un hospital universitario de tercer nivel. La Unidad de Cuidados Intensivos cuenta con 14 camas para niños críticos (neonatos a 18 años) y una media de ingresos anual de 765 pacientes. La Unidad de Trasplante Hematopoyético ha experimentado una actividad creciente desde el año 1989. Posee acreditación CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) por parte del Ministerio de Sanidad. Pertenece a EBMT (European Society for Blood and Marrow trasplantation) y CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Son miembros activos y fundadores de GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y terapia celular). Desde Noviembre de 2012 ha obtenido la acreditación JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT). En esta unidad se realizan una media de cincuenta trasplantes al año.

Los datos se han obtenido a través de la revisión de historias clínicas. Se han recogido datos demográficos tales como género y fecha de nacimiento, y datos referentes al trasplante y al ingreso en UCIP.

Los datos referentes al *trasplante* incluyen:

- Tipo de enfermedad: se han realizado dos consideraciones. Por un lado se ha diferenciado si es una enfermedad hematológica, un tumor sólido u otra enfermedad.

Por otro lado se ha distinguido entre enfermedad maligna o no maligna.

- Fecha de diagnóstico de la enfermedad.

- Fecha de realización del trasplante.

- Tipo de trasplante: autólogo o alogénico.

- Tipo de fuente: sangre periférica, médula ósea o cordón.

- Tipo de donante:

- donante familiar (idéntico, haploidéntico o dispar)

- donante no familiar (idéntico o no idéntico)

- cordón (6/6 o 5/6)

- Número de trasplante.

- Estadío de la enfermedad en el momento del trasplante.

- Manipulación del inóculo y tipo de manipulación (selección CD34 o eliminación CD3/CD19).

- Tipo de acondicionamiento: mieloablativo o de intensidad reducida.

- Profilaxis farmacológica frente al síndrome de injerto: a los pacientes que se les realiza trasplante autólogo, se les administra tratamiento con metilprednisolona 0,5mg/kg/día desde el día 5 hasta el injerto leucocitario.

- Profilaxis farmacológica frente a EICH: se diferencia si recibe o no profilaxis, y en el caso de que se administre profilaxis se diferencia entre ciclosporina, ciclosporina y metotrexato o ciclosporina y metilprednisolona.

- Día de injerto leucocitario: cifra superior a 500 neutrófilos durante más de tres días consecutivos

- Día de injerto plaquetar: cifra superior a $20.000/\text{mm}^3$ plaquetas durante más de tres días consecutivos sin haber recibido transfusión, también se ha recogido el día en el que la cifra de plaquetas es superior a $50.000/\text{mm}^3$ y a $100.000/\text{mm}^3$.

Dentro de las *complicaciones postrasplante* se han diferenciado:

- Fallo de injerto: situación en la que no se consigue injerto leucocitario o plaquetar.
- Síndrome de injerto: definido según criterios de Spitzer¹¹⁶.
- Enfermedad venooclusiva: definida según criterios clínicos de Baltimore o Seattle¹¹⁷.
- EICH agudo y crónico (localización y grado): definidos según criterios estandarizados^{13,14}.
- Microangiopatía trombótica³⁰.
- Síndrome de neumonía idiopática¹⁶.
- Anemia, neutropenia o trombopenia autoinmune.
- Cistitis hemorrágica.
- Leucoencefalopatía posterior reversible.
- Complicaciones infecciosas (etiología bacteriana, viral o fúngica).

Otros datos recogidos durante el periodo de seguimiento han sido si se produce recaída de la enfermedad o fallecimiento del paciente. En el caso de la recaída se ha especificado tipo y fecha. En los pacientes fallecidos se ha recogido la fecha del éxito y se ha diferenciado si la causa del fallecimiento es por enfermedad o por cualquier otra causa no relacionada con la enfermedad (NRM).

Los datos referentes al *ingreso en UCIP* incluyen:

- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta.
- Motivo de ingreso:
 - *Insuficiencia respiratoria*: definida como cociente S/F inferior a 330, pCO₂ superior a 65 mmHg (o 20 mmHg sobre la pCO₂ basal) o necesidad de FiO₂ superior al 50% para mantener una saturación superior a 92%, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva.
 - *Shock séptico* definido según criterios estandarizados¹¹⁸.

- *Disfunción neurológica*: puntuación de Glasgow inferior a 11, o cambio en el nivel de conciencia con descenso de más de tres puntos desde una puntuación basal anormal.
- *Fallo hepático*: bilirrubina total ≥ 4 mg/dl o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad.
- *Daño renal*: creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal.
- Puntuación O-PRISM al ingreso⁶¹
- Puntuación O-PRISM3 al ingreso: constituida por la suma exclusivamente de los parámetros que diferencian el sistema PRISM del O-PRISM, es decir, la presencia de EICH, el valor de la PCR al ingreso y la presencia de sangrado macroscópico al ingreso.
- Reingresos y número total de ingresos en UCIP.
- Soporte respiratorio:
 - Tipo de soporte
 - Oxigenoterapia alto flujo
 - Ventilación no invasiva
 - Ventilación mecánica convencional
 - Ventilación alta frecuencia oscilatoria.
 - Duración (en días)
- Soporte inotrópico
 - Tipo de soporte
 - Duración (en horas)
- Soporte renal
 - Tipo de soporte
 - Duración (en días)
- Necesidad de tratamiento con insulina.
- Complicaciones infecciosas
 - Germen bacteriano: Gram positivo o Gram negativo.
 - Viral: Virus Herpes, Adenovirus, Citomegalovirus, Virus Influenzae, Virus respiratorio sincitial.
 - Fúngico: Aspergillus, Cándida u otros hongos.

3.1.- Análisis estadístico

La descripción de variables cuantitativas se ha realizado con índices de tendencia central y de dispersión, ya sean basadas en valores (media y desviación estándar) o en ordenaciones (mediana y amplitud intercuartil) según cumplan o no la normalidad respectivamente. Su representación gráfica se ha hecho con Histogramas y Diagramas de Caja. La descripción de variables categóricas se ha realizado con frecuencias absolutas y relativas en porcentajes. Su representación gráfica se hace con Diagramas de barras.

Las relaciones entre variables categóricas se han analizado mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que existan menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menor de 5. Para la comparación de dos variables dicotómicas se ha utilizado la prueba exacta de Fisher bilateral en el caso de no poder aplicarse la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

La relación entre una variable exposición categórica y una respuesta cuantitativa se analiza mediante la comparación de medias. Para la comparación de dos medias se ha utilizado la prueba t de Student-Fisher para muestras independientes si se cumple la condición de normalidad. Según cumplan o no la igualdad de varianzas se ha empleado la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad, la comparación de dos medias se realiza con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación de más de dos medias se ha realizado mediante el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de cumplirse las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas. En caso de no cumplirse estas condiciones se ha realizado con la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis.

La normalidad se ha evaluado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se ha analizado con la prueba de Levene.

El análisis estadístico de variables categóricas con variables respuesta tiempo a un evento (de supervivencia) se ha realizado con el métodos de Kaplan-Meier del análisis de supervivencia utilizando la prueba log rank (Mantel Cox) y gráficos de supervivencia. El análisis de predictoras cuantitativas con respuestas de supervivencia se ha realizado con la regresión de riesgos proporcionales de Cox, utilizando la prueba de Wald y el Hazard Ratio (HR) con su intervalo de confianza del 95%.

Se ha realizado análisis multivariante de variables de supervivencia utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox, partiendo de un modelo máximo con las variables significativas en el análisis bivariante y retirando variables por criterio de significación estadística.

El tratamiento estadístico se ha realizado el paquete estadístico SPSS, versión 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se han considerado significativos valores de $P < 0,05$.

3.2.- Características de los pacientes trasplantados

Entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2011, se realizaron 299 trasplantes a 248 pacientes. Cuarenta y ocho pacientes recibieron un segundo trasplante, y tres pacientes recibieron un tercer trasplante. La mediana de *edad* de los pacientes trasplantados fue de siete años (rango 0,2-18). Ciento noventa y seis pacientes (66%) fueron varones. En cuanto al *tipo de enfermedad*, doscientos dieciséis (72%) pacientes presentaron enfermedad hematológica, cincuenta y seis (19%) presentaban un tumor sólido. Doscientos cincuenta y siete pacientes (86%) presentaban una enfermedad maligna. Las enfermedades que motivaron la realización de TPH y su frecuencia se muestran en la tabla 9 y el gráfico 1.

Tabla 9.- Enfermedades que motivan la realización de TPH

Enfermedad	Frecuencia (%)
Leucemia/linfoma	187 (62,5)
Tumor sólido	57 (19,1)
Otros	21 (7)
Inmunodeficiencia	11 (3,7)
Error congénito del metabolismo	7 (2,3)
Anemia de Fanconi	7 (2,3)
Anemia aplásica	6 (2)
Linfohistiocitosis	3 (1)
Total	299 (100)

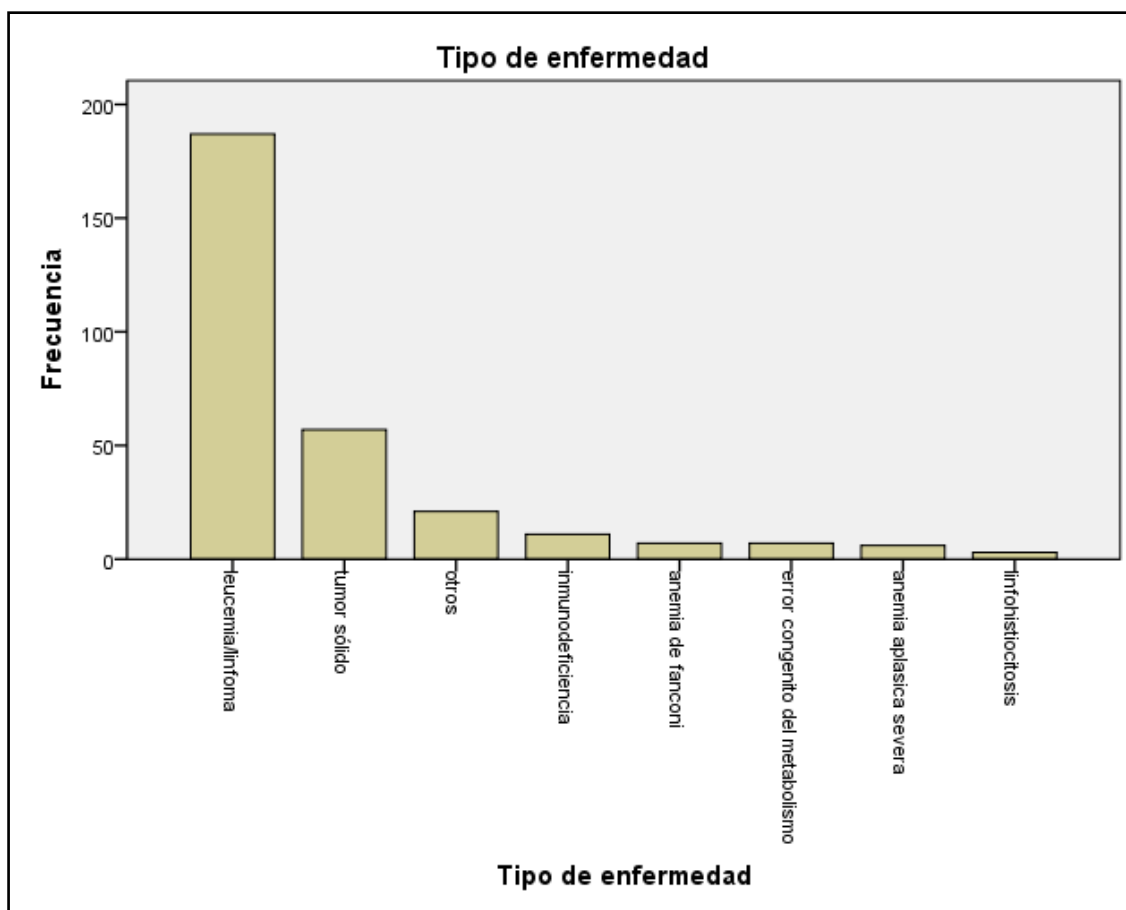


Gráfico 1.- Diagrama de barras. Tipo y frecuencia de enfermedades que motivan la realización de TPH.

Los diagnósticos incluidos bajo el concepto de “otros” han sido los siguientes: osteoporosis, mielodisplasia, anemia drepanocítica, disqueratosis congénitas, anemia sideroblástica, anemia de Blackfan-Diamond, Beta-talasemia mayor, y síndrome de DiGeorge y Evans.

Los *tipos de trasplantes* realizados han sido sesenta y cuatro (21%) trasplantes autólogos y doscientos treinta y cinco (79%) alogénicos (setenta y cinco familiar idéntico, catorce familiar dispar, cincuenta y cuatro familiar haploidéntico, treinta y nueve no familiar idéntico, diecisiete no familiar dispar, cinco cordón 6/6, diecinueve cordón 5/6) (gráfico 2).

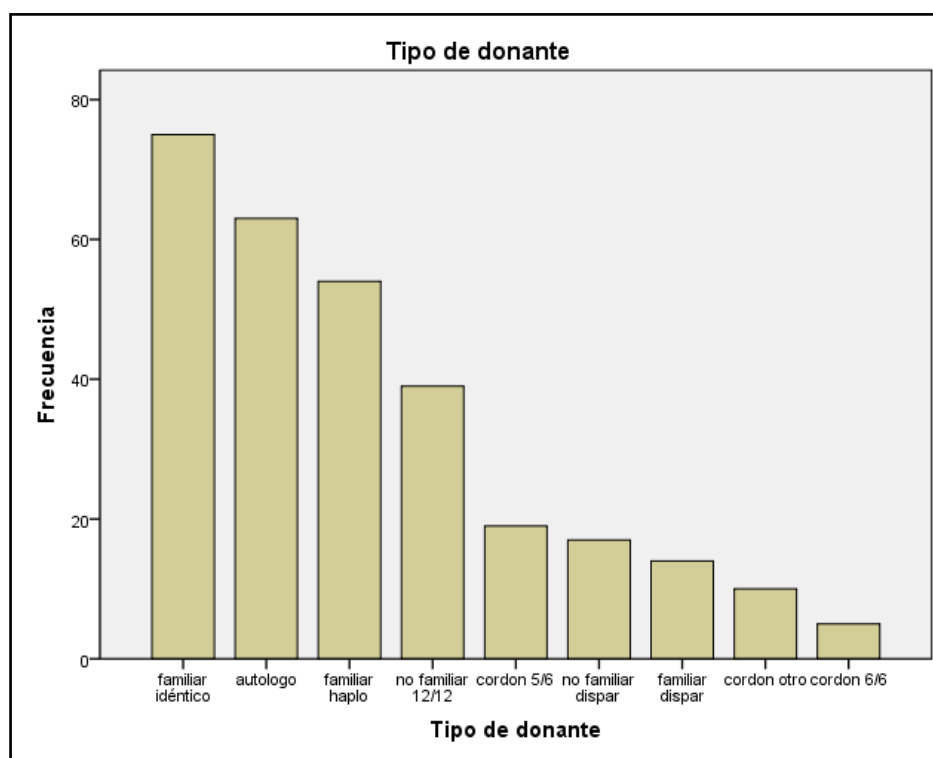


Gráfico 2.- Diagrama de barras. Tipo y frecuencia de trasplante.

En cuanto al *estadio de la enfermedad* en el momento del trasplante, noventa y dos pacientes (31%) recibieron el trasplante sin remisión completa de la enfermedad, noventa y un (30%) trasplantes se llevaron a cabo en primera remisión completa y sesenta y nueve (23%) en segunda remisión completa. Cuarenta y siete (16%) trasplantes se realizaron en un estadio superior a segunda remisión completa.

La *fente de progenitores* más utilizada fue la sangre periférica [doscientos cuarenta y cuatro trasplantes (82%)], seguida de cordón [treinta y siete trasplantes (12%)] y médula ósea [dieciocho trasplantes (6%)] (gráfico 3).

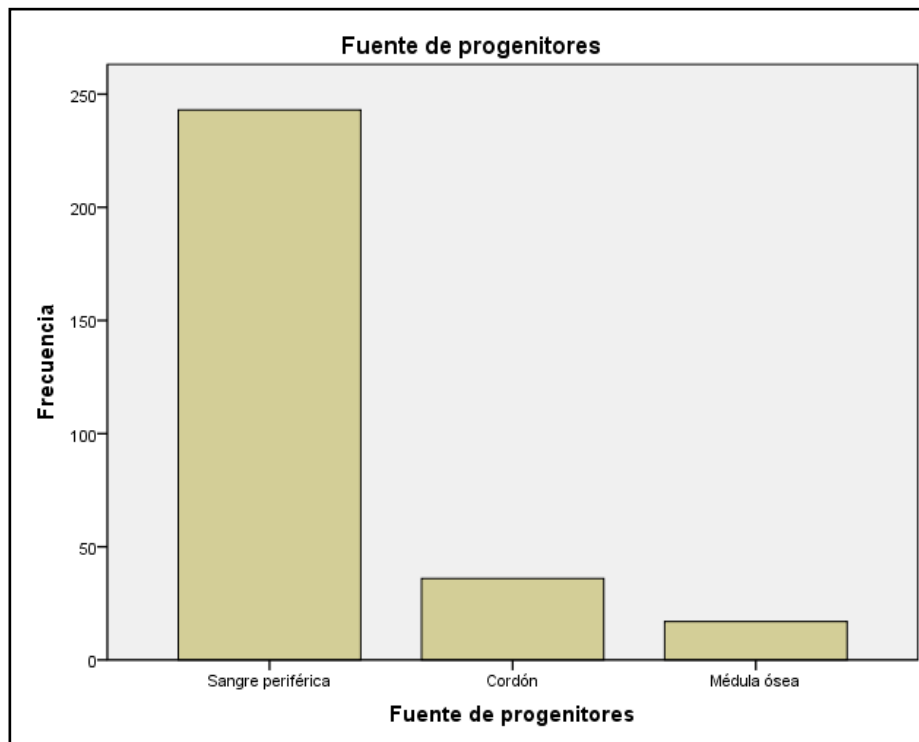


Gráfico 3.-Diagrama de barras. Tipo y frecuencia de fuente de progenitores hematopoyéticos.

El tipo de *acondicionamiento* más empleado fue el de intensidad reducida que se administró en doscientos once trasplantes (70%), frente al acondicionamiento mieloablativo que fue utilizado ochenta y ocho ocasiones (30%).

El número de trasplantes que se infundieron sin manipular fue muy similar a los trasplantes manipulados, ya que ciento treinta y ocho (46%) trasplantes se infundieron sin manipular y en ciento sesenta y uno (54%) se realizó manipulación del inóculo. En este último grupo se diferenció que en setenta y nueve ocasiones se realizó selección de CD 34 y en ochenta y dos ocasiones se realizó eliminación de CD3/CD19.

Todos los pacientes a los que se les realizó un trasplante autólogo recibieron *profilaxis frente al síndrome de injerto*. La *profilaxis farmacológica frente a EICH* se realizó en doscientos cuatro trasplantes (68%).

Las características de los pacientes, incluyendo datos demográficos, enfermedad de base, y datos relacionados con el trasplante se muestran en la tabla número 10.

La mediana de injerto leucocitario fue el día 14 (rango 8-52), y la mediana de injerto plaquetar (número de plaquetas superior a 20.000 plaquetas/mm³, 50.000 plaquetas/mm³ y 100.000 plaquetas/mm³) fueron el día 18 (rango 0-132), día 27 (rango 9-200) y día 52 (rango 9-540) respectivamente.

Tabla 10.- Características de los pacientes trasplantados.

Edad (años)	
Mediana (rango)	7 (0,2-18)
Género (%)	
Masculino	196 (66)
Femenino	103 (34)
Diagnóstico (%)	
Hematológico	216 (72)
Tumor sólido	57 (19)
Otros	26 (9)
Estadio de la enfermedad en el momento del trasplante (%)	
No remisión completa	92 (31)
Primera remisión completa	91 (30)
Segunda remisión completa	69 (23)
Más de segunda remisión completa	47 (16)
Fuente de progenitores (%)	
Sangre periférica	244 (82)
Cordón	37 (12)
Médula ósea	18 (6)
Tipo de trasplante (%)	
Autólogo	64 (21)
Alogénico	235 (79)
Familiar idéntico	75 (25)
Familiar haploidentico	54 (18)
No familiar 12/12	39 (13)
Cordón 5/6	19 (7)
No familiar dispar	17 (6)
Familiar dispar	14 (5)
Cordón otro	10 (3)
Cordón 6/6	5 (2)
Acondicionamiento (%)	
RIC	211 (70)
MAC	88 (30)
Manipulación (%)	
No	138 (46)
Sí	161 (54)
Eliminación CD3/CD19	82
Selección CD34	79
Profilaxis farmacológica S. Injerto	
No	235 (79)
Sí	64 (21)
Profilaxis farmacológica EICH	
No	95 (32)
Sí	204 (68)
Ciclosporina + metotrexate	101
Ciclosporina	86
Ciclosporina + metilprednisolona	17

EICH: Enfermedad injerto contra huésped; MAC: Acondicionamiento mieloablativo;

RIC: Acondicionamiento intensidad reducida;

En cuanto a las *complicaciones* presentadas, destacó en primer lugar, que la complicación más frecuente fue la de origen infeccioso. Doscientos diecisiete trasplantes (75%), presentaron algún tipo de *complicación infecciosa* (gráfico 4).

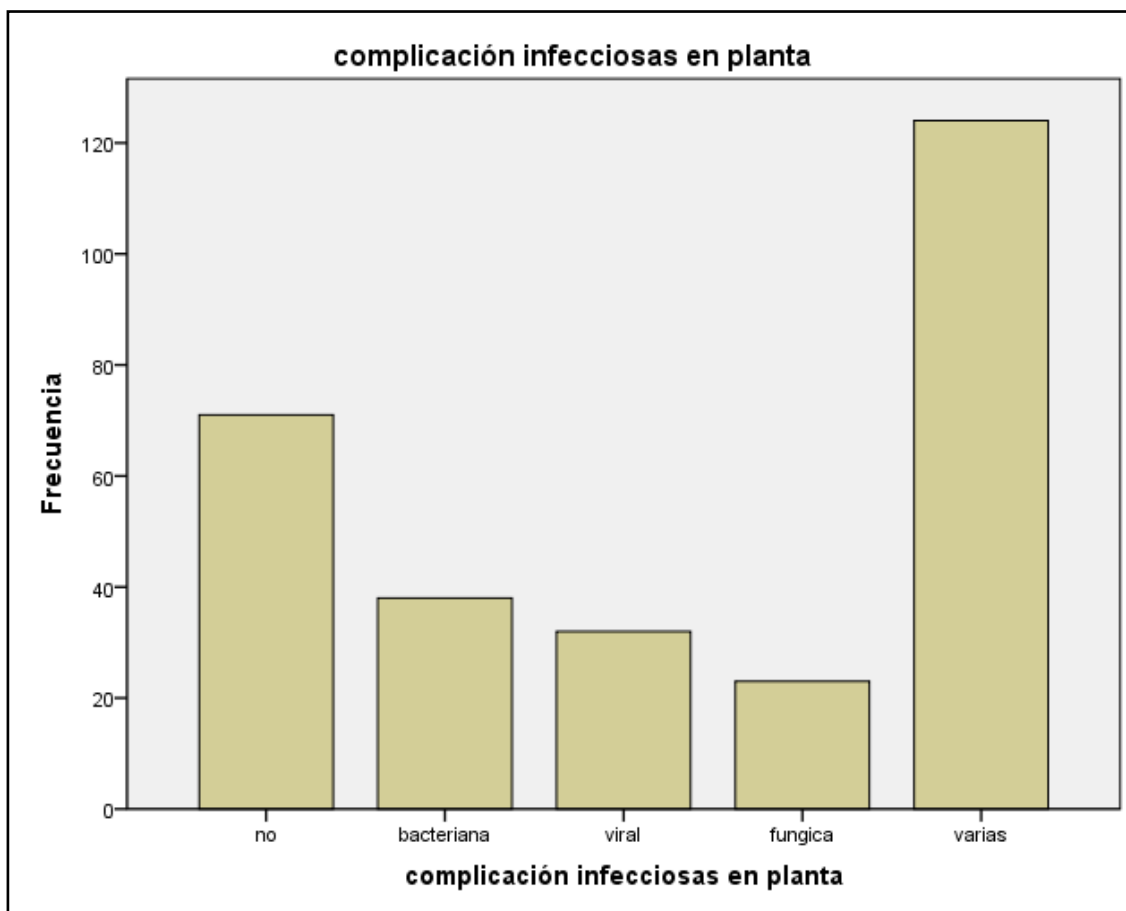


Gráfico 4.- Diagrama de barras. Tipo y frecuencia de complicaciones infecciosas

La segunda complicación más frecuente fue el *EICH agudo*, presente en noventa y tres trasplantes (32%). La distribución en cuanto a la *localización y grado de EICH agudo* fue la siguiente: treinta y ocho en piel, cuatro en hígado, cinco en intestino, y cuarenta y seis pacientes presentaron formas combinadas de piel junto a afectación intestinal o hepática. Diecisiete pacientes presentaron EICH grado I, cuarenta y cuatro EICH grado II, dieciocho EICH grado III y catorce EICH grado IV (gráficos 5 y 6).

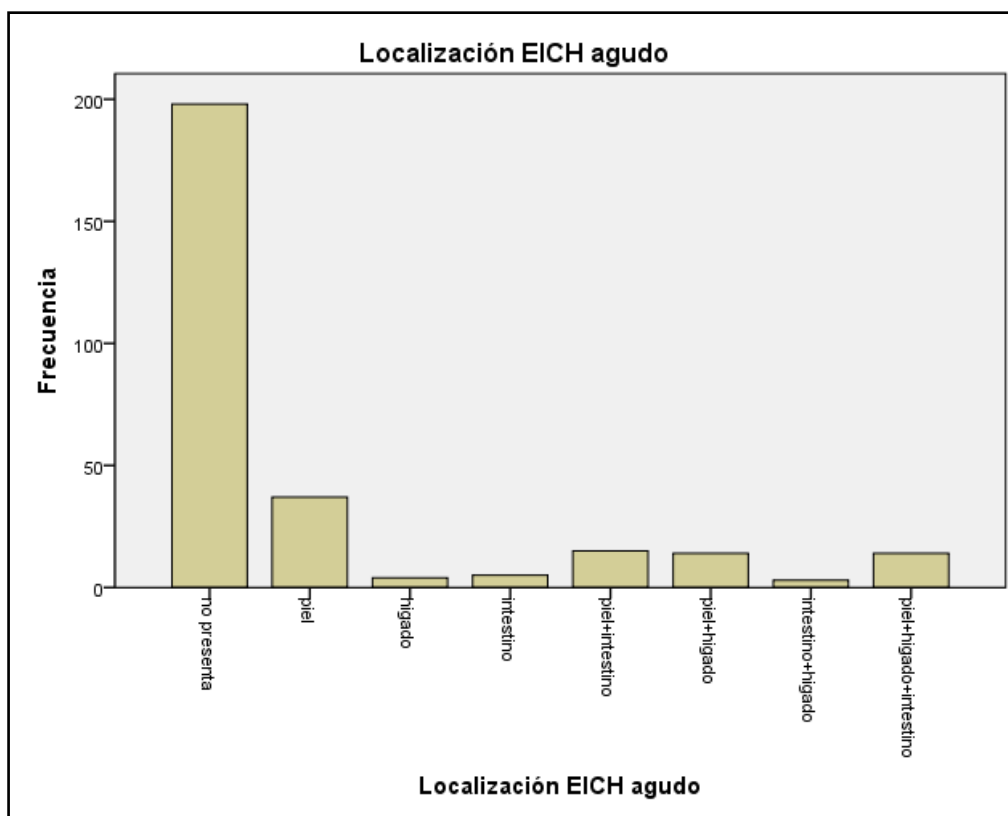


Gráfico 5.- Diagrama de barras. Localización EICH agudo

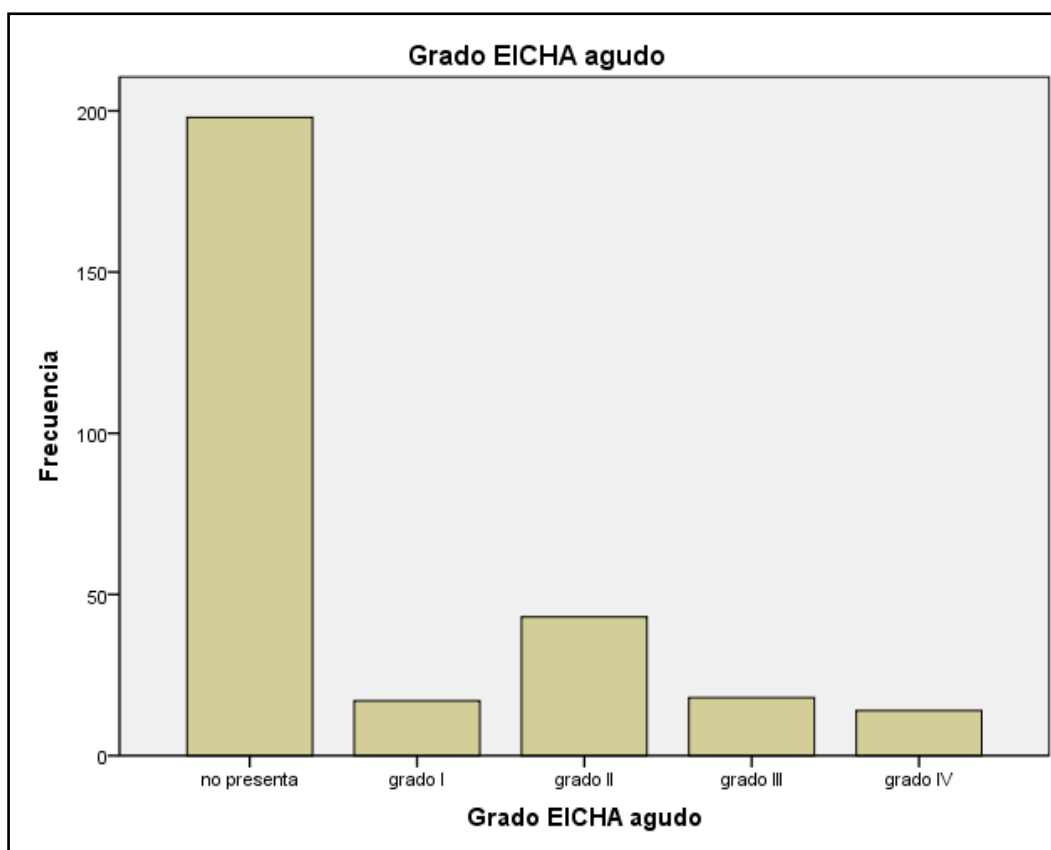


Gráfico 6.- Diagrama de barras. Grado de EICH agudo

Un 22% (sesenta y cinco pacientes) de los trasplantes realizados presentaron como complicación *EICH crónico*. La forma de presentación más frecuente fue la afectación de varias localizaciones (treinta y cinco pacientes), seguida de afectación exclusiva de la piel (diecisiete pacientes). El resto de localizaciones se describe a continuación: cinco en hígado, uno ocular, dos a nivel gastrointestinal, tres trasplantes desarrollan EICH crónico pulmonar, en dos trasplantes afecta al sistema hematopoyético (gráfico 7).

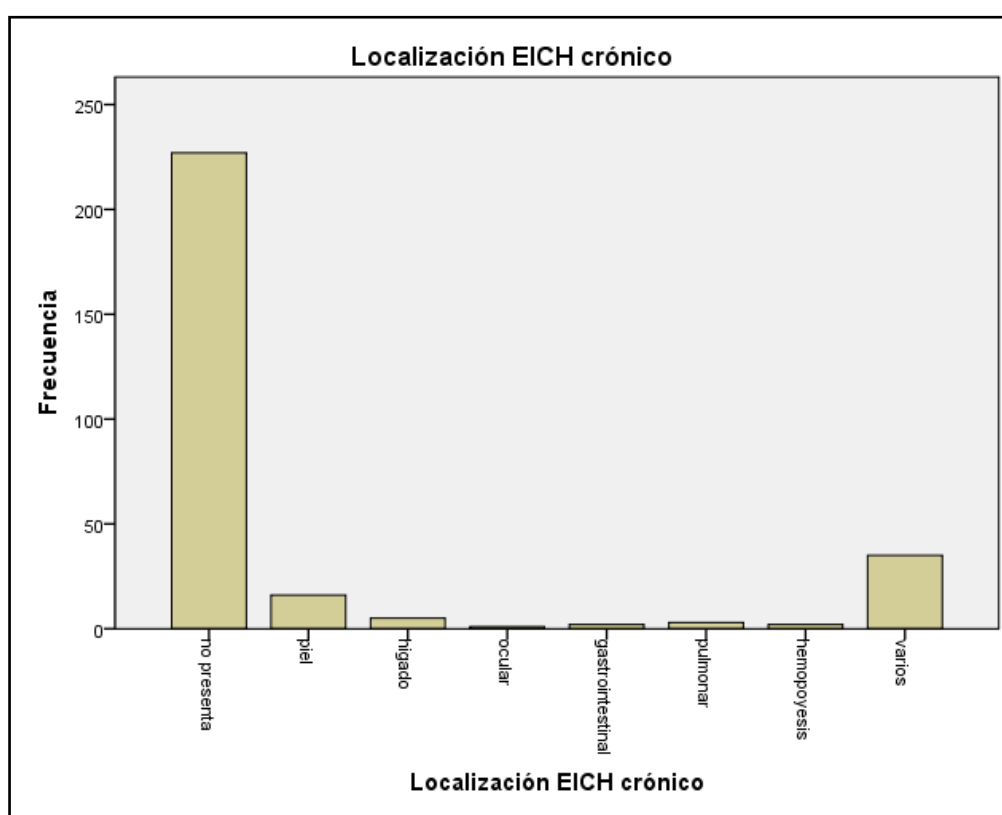


Gráfico 7.- Diagrama de barras. Localización EICH crónico

La frecuencia de cada una de las complicaciones postrasplante se muestra en la tabla 11.

Tabla 11.- Frecuencia de las complicaciones postrasplante.

Complicación	Número de pacientes (%)
Fallo de injerto	
No	255 (86)
Sí	44 (14)
Síndrome de injerto	
No	249 (83)
Sí	50 (17)
Enfermedad veno-oclusiva	
No	285 (95)
Sí	14 (5)
EICH agudo	
No	206 (68)
Sí	93 (32)
EICH crónico	
No	234 (78)
Sí	65 (22)
Microangiopatía trombótica	
No	269 (90)
Sí	30 (10)
Neumonía organizada	
No	293 (98)
Sí	6 (2)
Bronquiolitis obliterante	
No	280 (94)
Sí	19 (6)
Anemia hemolítica autoinmune	
No	289 (97)
Sí	10 (3)
Trombopenia autoinmune	
No	282 (94)
Sí	17 (6)
Neutropenia autoinmune	
No	293 (98)
Sí	6 (2)
Cistitis hemorrágica	
No	263 (88)
Sí	36 (12)
Leucoencefalopatía posterior reversible	
No	278 (93)
Sí	21 (7)
Infección	
No	82 (25)
Sí	217 (75)
Bacteriana	38 (13)
Viral	32 (11)
Fúngica	23 (8)
Varias	124 (43)

EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

En lo referente a la evolución de los pacientes se observó que setenta (23,6%) pacientes presentaron una *recaída* de la enfermedad después del trasplante (gráfico 8). La media de tiempo transcurrido entre la realización del trasplante y la recaída fue de 224 días (rango: 11-1.164 días).

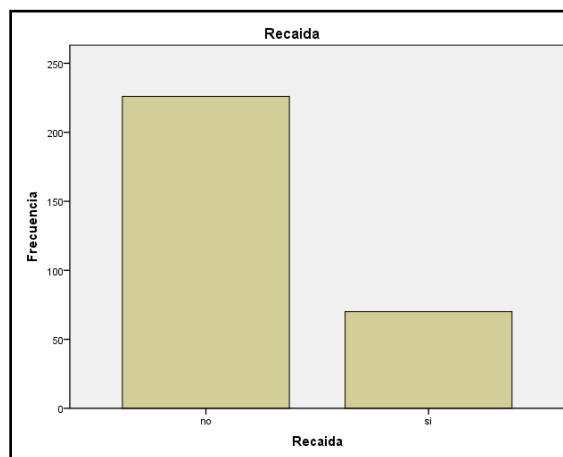


Gráfico 8. Diagrama de barras. Frecuencia de la recaída

La *localización* más frecuente de las recaídas fue la médula ósea [treinta y nueve pacientes (58%)]. Cinco (6%) pacientes presentaron recaídas a nivel extramedular y otros cinco (6%) pacientes la localización fue combinada. Veintiún (30%) pacientes con tumor sólido, tuvieron una recaída después de la realización del trasplante (gráfico 9).

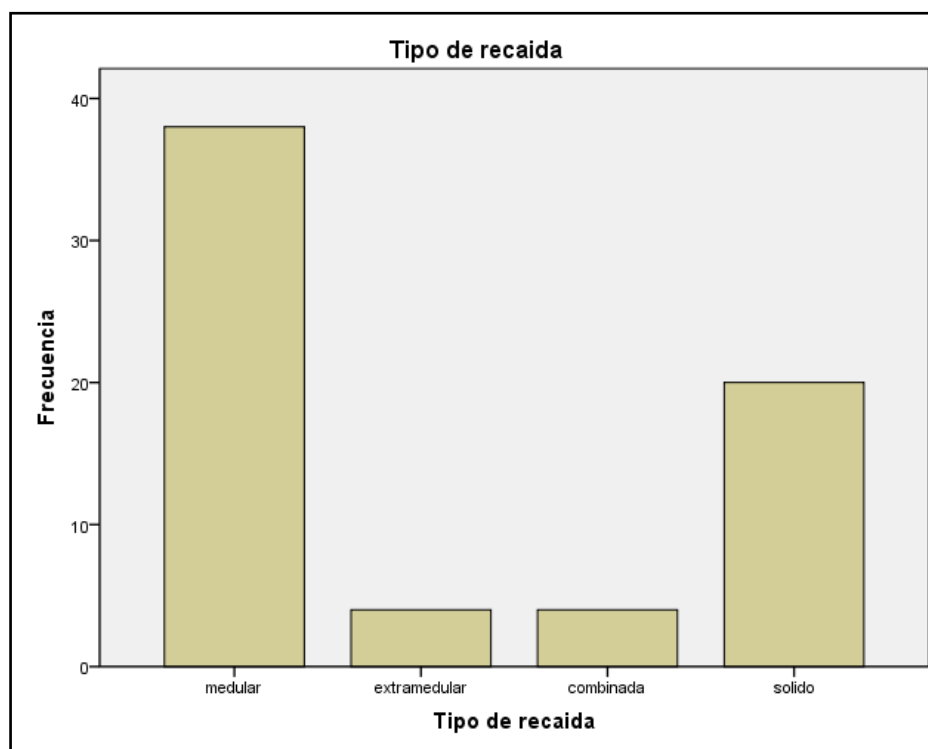


Gráfico 9. Diagrama de barras. Localización de la recaída.

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 129 (43%) pacientes. Sesenta (46%) a consecuencia de la enfermedad y sesenta y nueve (54%) por causas diferentes a la enfermedad (gráficos 10 y 11).

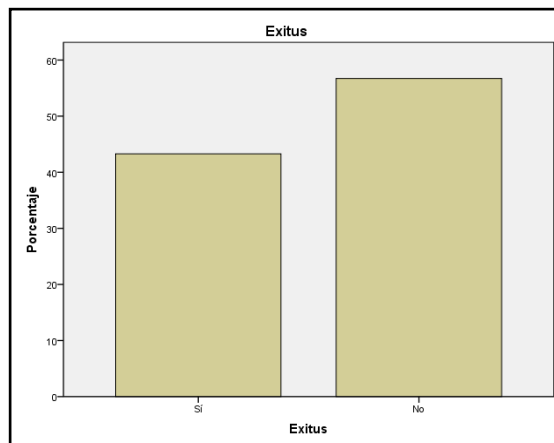


Gráfico 10. Diagrama de barras. Porcentaje de fallecimientos.

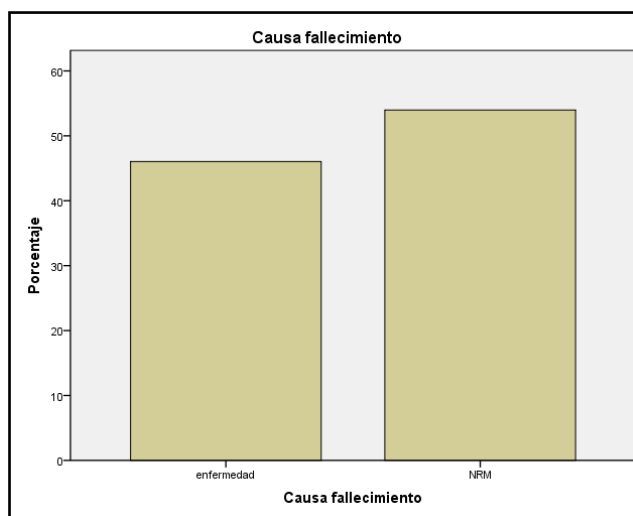


Gráfico 11. Diagrama de barras. Causas de fallecimiento.

NRM: Causa no relacionada con la enfermedad.

Al final del periodo de seguimiento, ciento sesenta y dos trasplantes (54%) estaban vivos y en remisión completa y ocho trasplantes (3%) estaban vivos con enfermedad (gráfico 12).

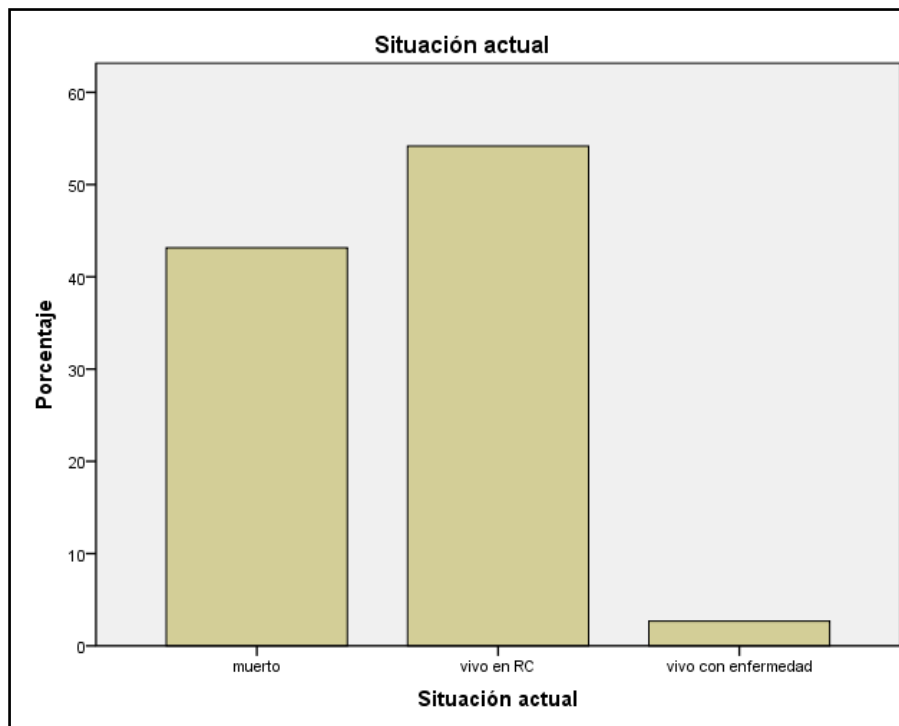


Gráfico 12. Diagrama de barras. Situación actual. RC: remisión completa.

3.3.- Pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP.

Entre los 299 trasplantes que se realizaron durante el periodo de estudio, sesenta y ocho (23%) ingresaron en UCIP. Sesenta (88%) fueron *alogénicos* y ocho (12%) *autólogos* (gráfico 13). Cuarenta y ocho (68%) fueron varones, y tenían una mediana de *edad* de seis años (rango 0,4-18).

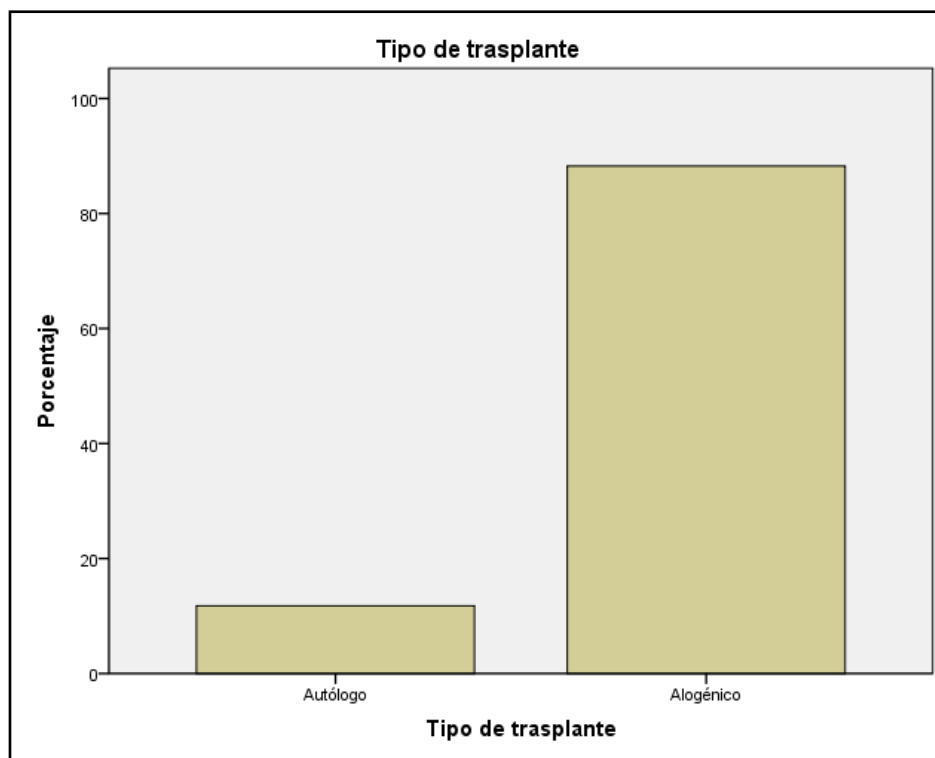


Gráfico 13.- Diagrama de barras. Porcentaje del tipo de trasplante que ingresó en UCIP

Un total de diecisiete pacientes trasplantados (6%) precisaron *reingresar* en UCIP. La mayoría (doce) reingresaron en dos ocasiones, pero hubo tres pacientes que precisaron reingresar en tres ocasiones y dos pacientes que reingresaron cuatro veces.

La máxima probabilidad de desarrollar una complicación que precisó ingreso en UCIP ocurrió en los 5 primeros meses del trasplante. La media de tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta el ingreso en UCIP fue de 147 días (rango: 0 - 2.159 días).

Las principales *causas de ingreso* en UCIP fueron: cuarenta y cinco (66%) trasplantes por insuficiencia respiratoria, trece (19%) por shock séptico, siete (10%) por disfunción neurológica, un paciente ingresa por fallo hepático fulminante, un paciente ingresa por daño renal agudo y un paciente ingresa por shock cardiogénico (gráfico 14).

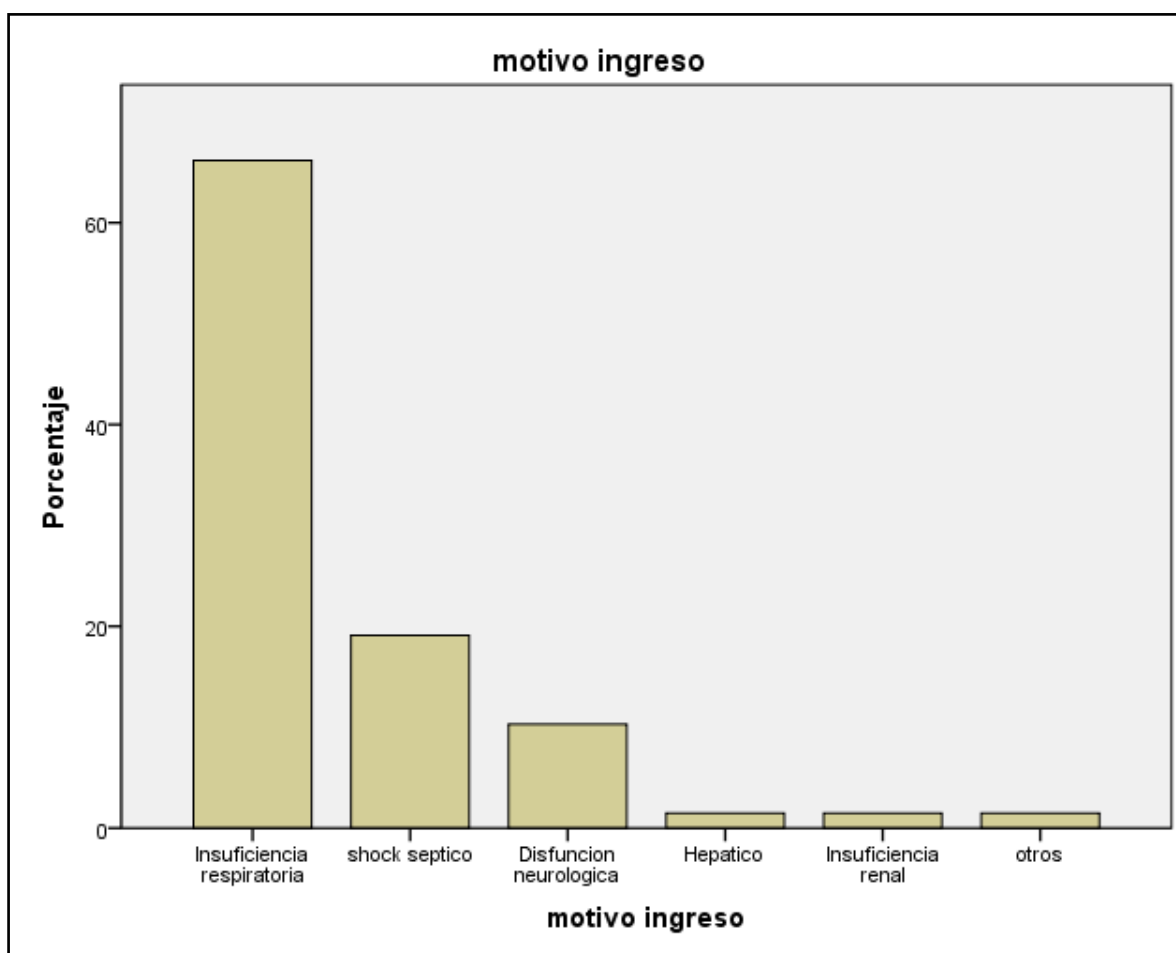


Gráfico 14.- Diagrama de barras. Motivos de ingreso en UCIP.

En el momento del ingreso se obtuvo la puntuación *O-PRISM* y *O-PRISM3*. La media de dichos sistemas de puntuación fue de 10 y 4 puntos respectivamente. Los pacientes permanecieron ingresados en esta unidad una media de 15 días (rango 1-110 días).

Durante el ingreso en UCIP se recogieron datos sobre el *soporte intensivo* precisado.

Las características del *soporte respiratorio* se muestran en la tabla 12.

Tabla 12.- Soporte respiratorio precisado durante el ingreso en UCIP

Tipo de soporte respiratorio	Nº de pacientes (%)	Tiempo medio (rango) días
Oxigenoterapia alto flujo	33 (49)	2 (1-10)
VNI	27 (40)	2 (1-24)
VMC	39 (58)	5 (1-27)
VAFO	6 (9)	2 (1-14)

VAFO: ventilación alta frecuencia oscilatoria; VMC: Ventilación mecánica convencional; VNI: Ventilación no invasiva.

Treinta y cuatro (50%) pacientes precisaron *soporte inotrópico*. El tiempo medio fue de 28 horas (rango: 6-384 horas). El tipo de soporte inotrópico se muestra en la tabla 13.

Tabla 13.- Tipo de soporte inotrópico durante el ingreso en UCIP

Tipo de soporte inotrópico	Nº de pacientes (%)
Dopamina	32 (94)
Dobutamina	6 (17)
Adrenalina	6 (17)
Milrinona	4 (12)
Adrenalina	3 (9)

Precisaron *soporte renal* seis pacientes (9%). La modalidad empleada en todos los casos fue la hemodiafiltración venovenosa continua. La duración media fue de 6 días (rango: 2-20 días).

Diecinueve pacientes (28%) precisaron tratamiento con insulina por hiperglucemia.

Presentaron *complicaciones infecciosas* cincuenta y dos trasplantes (75%). La etiología y frecuencia de dichas complicaciones aparecen resumidas en la tabla 14 y gráfico 15.

Tabla 14.- Etiología y frecuencia de las complicaciones infecciosas en UCIP

Etiología	Frecuencia (%)
Gram positivos	10 (19)
Etiología no diagnosticada	9 (17)
Gram negativos	8 (16)
<i>Aspergillus spp.</i>	6 (11)
Virus Influenza	6 (11)
Adenovirus	3 (6)
<i>Cándida spp.</i>	2 (4)
Otros hongos	2 (4)
Citomegalovirus	2 (4)
Otros	2 (4)
Herpes virus	1 (2)
<i>Clostridium spp.</i>	1 (2)

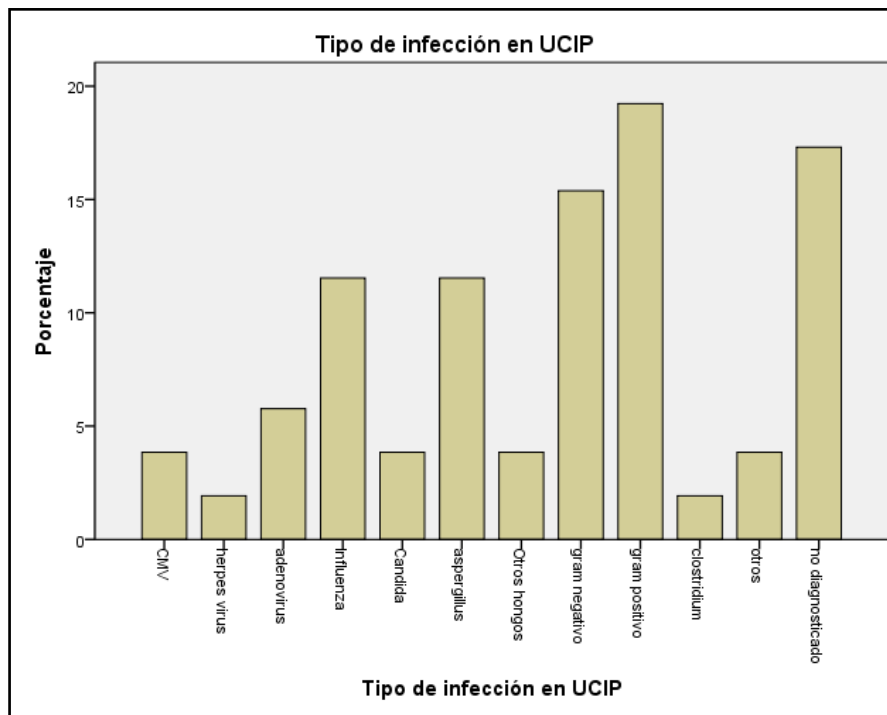


Gráfico 15. Etiología y frecuencia de las complicaciones infecciosas en UCIP

Durante el ingreso en UCIP fallecieron veintiún pacientes (30%). Las causas de fallecimiento se muestran en la tabla 15.

Tabla 15.- Causas de ingreso y fallecimiento en los pacientes ingresados en UCIP.

Causa de ingreso en UCIP	Ingreso en UCIP	Fallecido en UCIP
Insuficiencia respiratoria (n, %)	45 (66)	15 (33)
SDRA	17	4
Síndrome injerto	9	2
Daño alveolar difuso	4	2
Neumonitis intersticial	4	1
Aspergilosis pulmonar	3	2
Bronquiolitis obliterante	2	2
Neumonitis intersticial CMV	2	1
Neumonía Influenza B	2	0
Neumonía <i>S. maltophilia</i>	1	0
TEP	1	1
Shock séptico (n, %)	13 (19)	3 (23)
Germen no filiado	5	1
Gram negativo	4	2
Gram positivo	4	0
Disfunción neurológica (n, %)	7 (10)	2 (28)
LPR	5	2
Encefalitis viral	1	0
Hemorragia intracraneal	1	0
Fallo hepático	1	1
Daño renal agudo	1	0
Shock cardiogénico (infusión TPH)	1	0

CMV: Citomegalovirus; LPR: leucoencefalopatía posterior reversible; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo, TEP: tromboembolismo pulmonar agudo; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.- RESULTADOS

4.1.- Factores de riesgo para ingresar en UCIP

Comparación entre los pacientes que ingresan y no ingresan en UCIP

4.1.1.- Análisis univariante

a.- Factores de riesgo pre-trasplante

Se ha comparado si el ingreso en UCIP fue más frecuente en pacientes según el género, la edad con la que se realizó el trasplante, el tipo de enfermedad y el estadio de la enfermedad en el momento del trasplante (tabla 16). Estas variables pueden considerarse factores de riesgo pre-trasplante, y por tanto no modificables.

El número de varones que ingresaron en UCIP (46) fue casi el doble comparado con el número de mujeres (22). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. RR de 1,09 (IC 95% 0,7-1,7) ($p=0,679$) (gráfico 16).

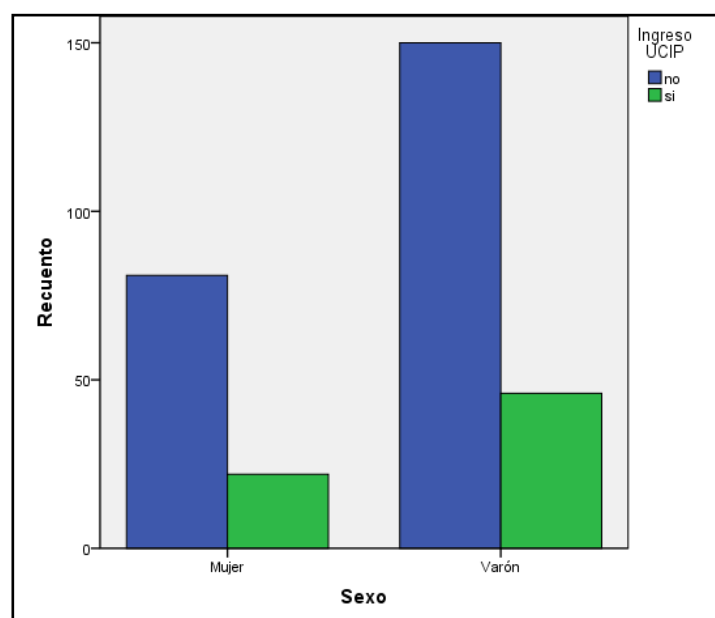


Gráfico 16.- Relación entre el género y la necesidad de ingreso en UCIP

Respecto a la edad fueron más jóvenes los pacientes que ingresaron en la UCIP (mediana de edad de seis años), frente a los que no precisaron ingreso (mediana de edad de siete años), aunque esto no fue significativo ($p=0,08$) (gráfico 17).

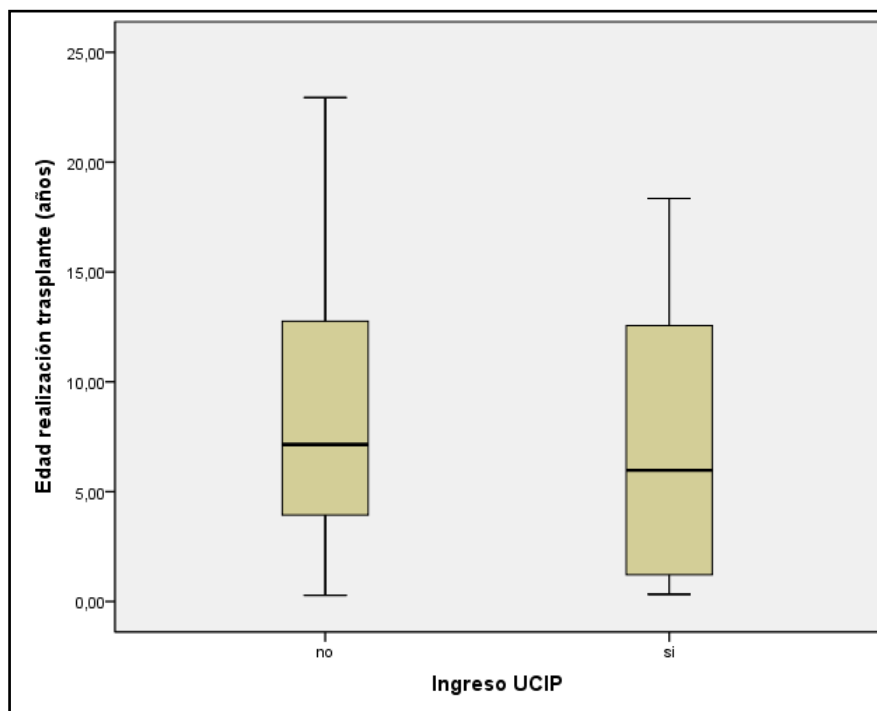


Gráfico 17.- Relación entre la edad de los pacientes y la necesidad de ingreso en UCIP

En cuanto a la enfermedad de base, los pacientes con una enfermedad no maligna, ingresaron más que los pacientes con una enfermedad maligna (38% vs 20%). Este resultado sí fue estadísticamente significativo. RR 0,5 (IC al 95%:0,3-0,8) ($p=0,010$) (gráfico 18).

Cuando se clasificó a los pacientes en función de si la enfermedad que padecían era de origen hematológico, un tumor sólido u otra enfermedad (error congénito del metabolismo o inmunodeficiencias), se observó que entre los sesenta y ocho pacientes que precisaron ingresar en UCIP, cuarenta y nueve (22,7%) padecían una enfermedad hematológica, ocho pacientes (14%) un tumor sólido y once pacientes (42%) otro tipo de enfermedad ($p=0,017$) (gráfico 19).

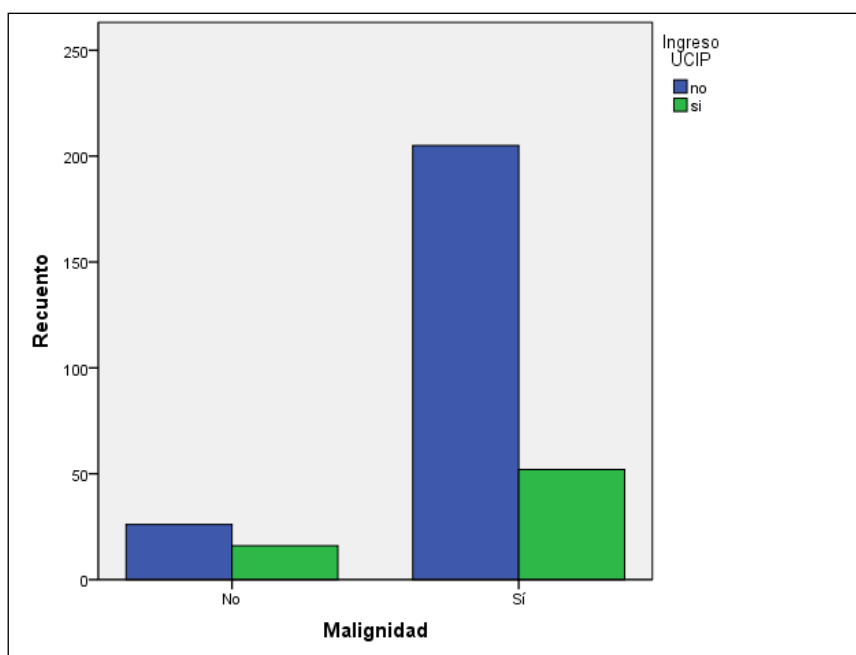


Gráfico 18.- Relación entre malignidad e ingreso en UCIP

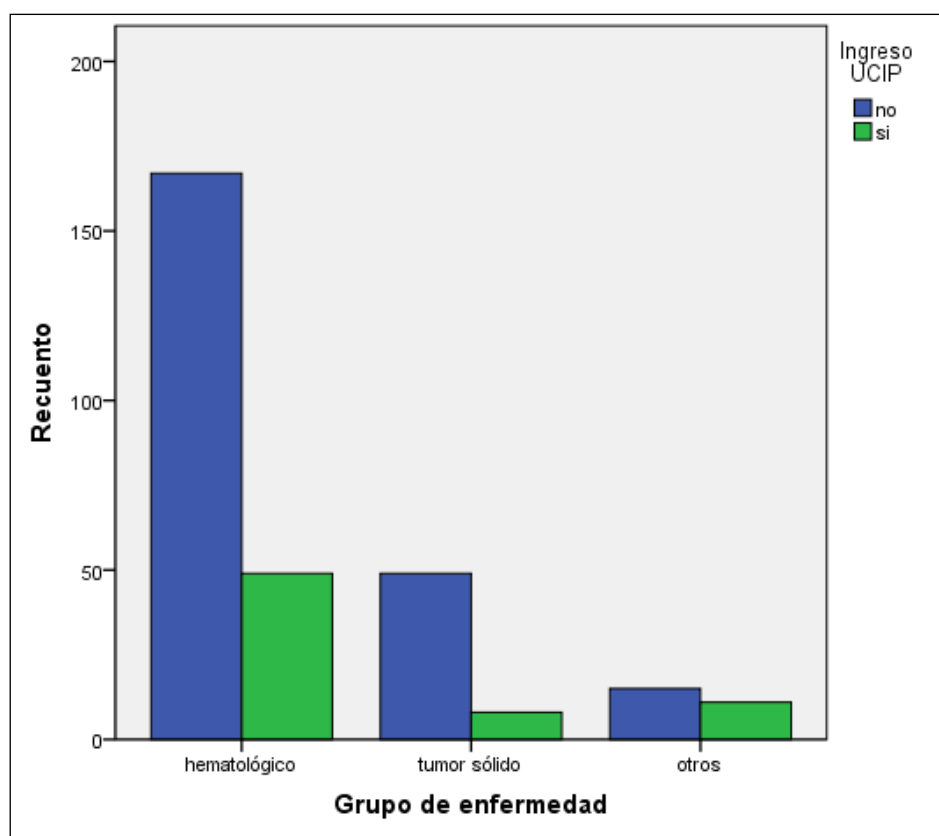


Gráfico 19.- Relación entre tipo de enfermedad e ingreso en UCIP

La mayoría de los pacientes que ingresaron en UCIP recibieron el trasplante sin remisión completa de la enfermedad. El porcentaje de pacientes que ingresaron en UCIP fue similar entre los pacientes que se trasplantaron en segunda remisión completa o en un estadio superior (14,5% vs 17%) (gráfico 20).

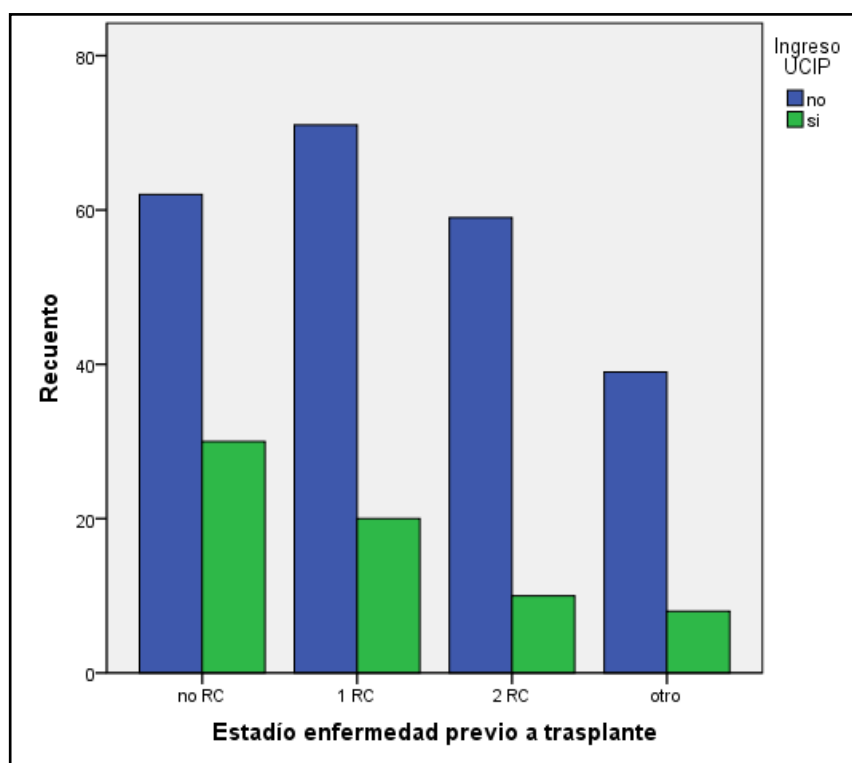


Gráfico 20.- Relación entre el estadio de la enfermedad en el momento del trasplante y el ingreso en UCIP

Tabla 16.- Factores de riesgo *pretrasplante* para ingresar en UCIP.

	Ingreso en UCIP (%)	No ingreso en UCIP (%)	RR (IC 95%)	p
Género				0,679
Varón	46 (23,5)	150 (76,5)	1,09 (0,7-1,7)	
Mujer	22 (21,4)	81 (78,5)		
Edad al trasplante (años)				0,08
mediana	6	7		
Malignidad				0,01
Sí	52 (20)	205 (79,8)	0,5 (0,3-0,8)	
No	16 (38)	26 (62)		
Tipo de enfermedad				0,017
Hematológico	49 (22,7)	167 (77,3)		
Tumor sólido	8 (14)	49 (86)		
Otros	11 (42)	15 (58)		
Estadio de la enfermedad				0,034
No RC	30 (32,6)	62 (67,4)		
Primera RC	20 (22)	71 (78)		
Segunda RC	10 (14,5)	59 (85,5)		
Más de segunda RC	8 (17)	39 (83)		

RC: Remisión completa.

b.- Factores de riesgo propios del trasplante

Se ha comparado si el ingreso en UCIP fue más frecuente en pacientes según el número de trasplante que se realizó, el tipo de trasplante, la fuente de progenitores y el acondicionamiento utilizado (tabla 17).

En cuanto al número de trasplante, cincuenta y ocho pacientes (23,4%) ingresaron en UCIP tras el primer trasplante, diez pacientes (20%) tras el segundo trasplante y ningún paciente tras el tercer trasplante ($p=0,932$) (gráfico 21).

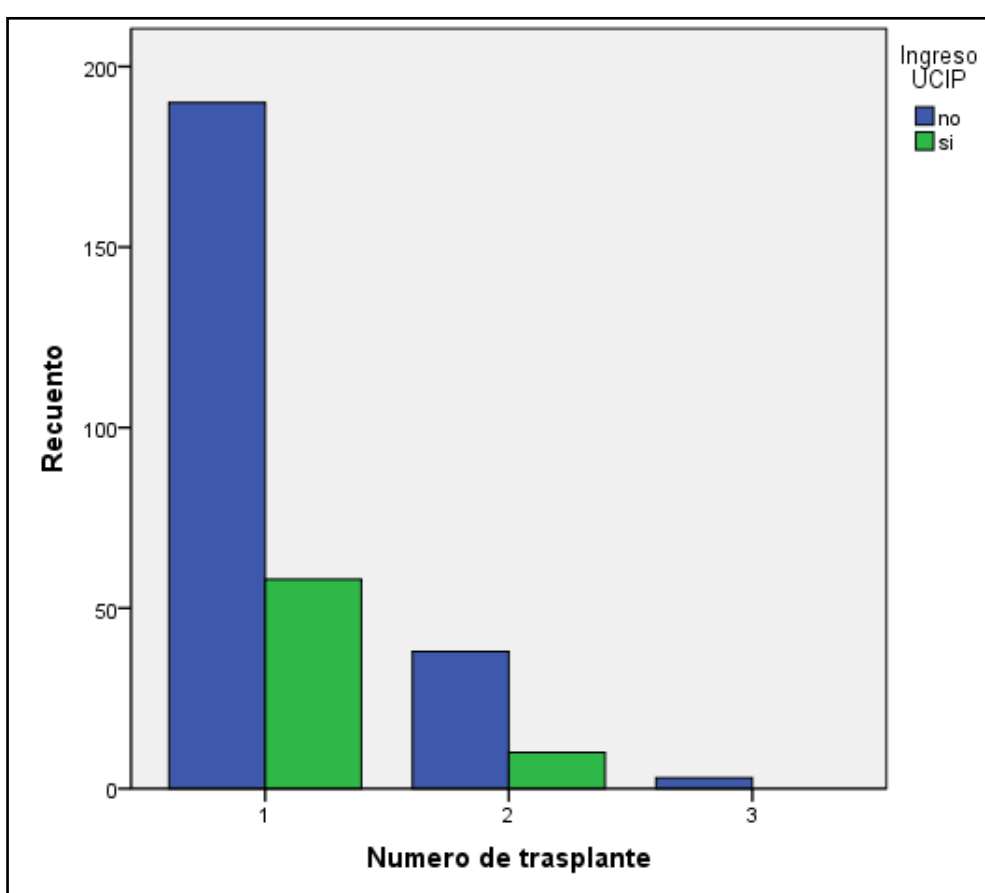


Gráfico 21.- Relación entre el número de trasplante y el ingreso en UCIP

La mayoría de los pacientes que ingresaron en UCIP recibieron un trasplante alogénico. Ingresaron en UCIP 60 trasplantes alogénicos y 8 trasplantes autólogos. Esta diferencia sí fue estadísticamente significativa. RR: 2,011, [IC al 95% (1,015-3,9)] ($p=0,031$) (gráfico 22).

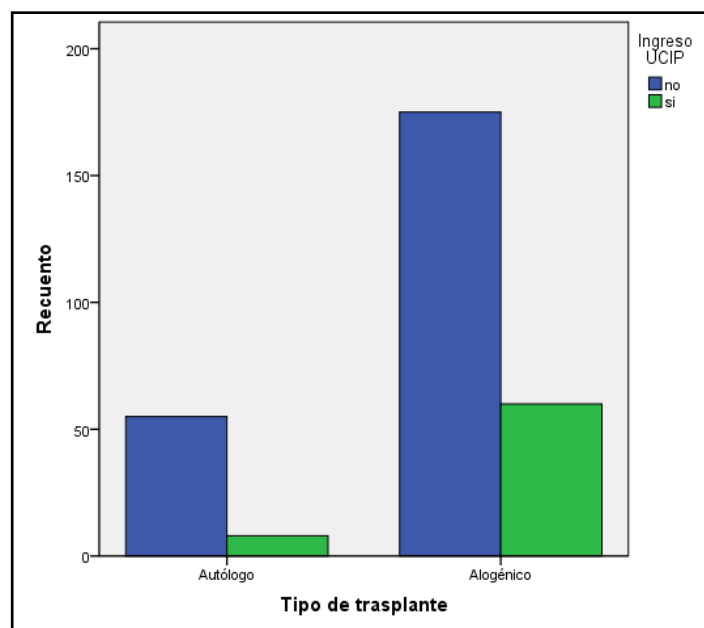


Gráfico 22.- Relación entre el tipo de trasplante y el ingreso en UCIP.

Respecto a la fuente de progenitores, el mayor porcentaje de pacientes que precisó ingreso en UCIP, fue el de los pacientes trasplantados de cordón [catorce pacientes (38,9%)], seguidos de los trasplantados de médula ósea [cinco pacientes (29,4%)], ($p=0,036$) (gráfico 23).

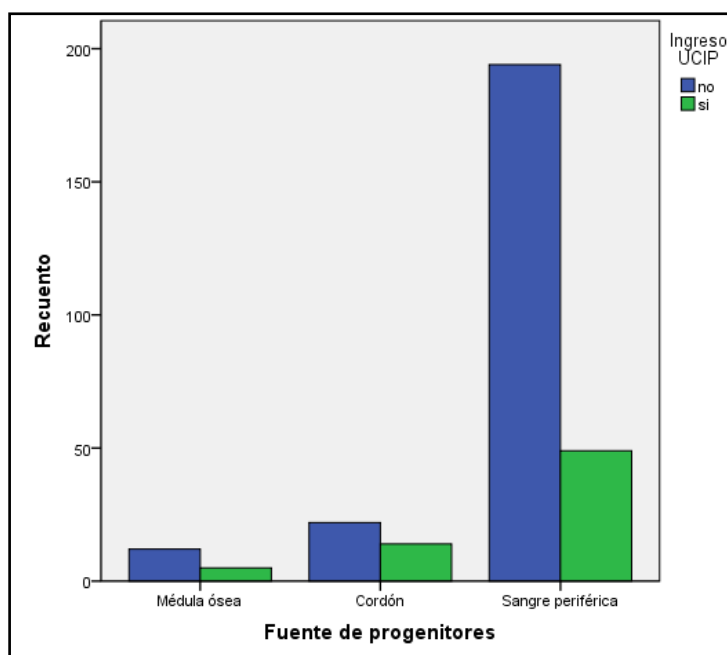


Gráfico 23.- Relación entre la fuente de progenitores y el ingreso en UCIP

El número de pacientes que precisaron ingreso en UCIP fue muy similar entre los trasplantes que se infundieron sin manipular y los trasplantes manipulados, ya que ingresaron en UCIP treinta y un (23%) trasplantes sin manipular y treinta y cuatro (22%) trasplantes manipulados. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,789$) (gráfico 24).

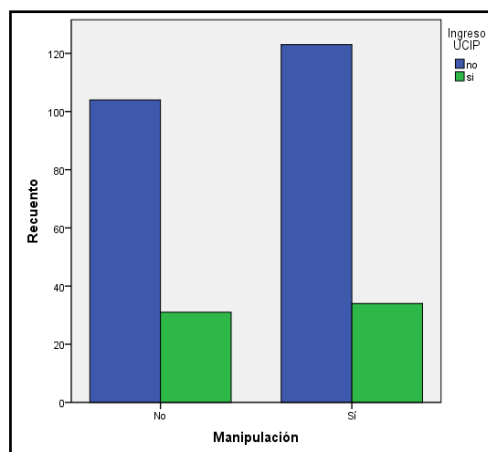


Gráfico 24.-Relación entre la manipulación del inóculo y el ingreso en UCIP

En cuanto al tipo de acondicionamiento recibido, cincuenta y un (25%) trasplantes ingresaron en UCIP tras un acondicionamiento de intensidad reducida y catorce (16%) tras un acondicionamiento mieloablativo. Esta comparación tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0,090$) (gráfico 25).

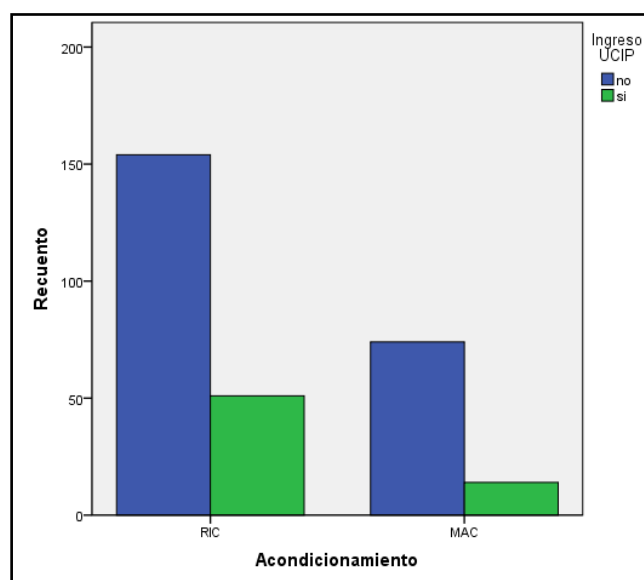


Gráfico 25.- Relación entre el tipo de acondicionamiento y el ingreso en UCIP.

MAC: acondicionamiento mieloablativo; RIC: acondicionamiento de intensidad reducida.

Tabla 17.- Factores de riesgo *propios del trasplante* para ingresar en UCIP

	Ingreso en UCIP (%)	No ingreso en UCIP (%)	RR (IC 95%)	p
Nº de trasplante				0,932
1	58 (23,4)	190 (76,6)		
2	10 (20)	38 (80)		
3	0	3 (100)		
Tipo de trasplante				0,031
Alogénico	60 (25)	175 (75)	2,01(1,015-3,9)	
Autólogo	8 (12,5)	55 (87,5)		
Fuente de progenitores				0,036
Sangre periférica	49 (20)	194 (80)		
Cordón	14 (39)	22 (61)		
Médula ósea	5 (30)	12 (70)		
Manipulación				0,789
Sí	34 (22)	123 (78)	0,9 (0,6-1,4)	
No	31 (23)	104 (77)		
Acondicionamiento				0,09
RIC	51 (25)	154 (75)	1,5 (0,9-2,6)	
MAC	14 (16)	74 (84)		

RIC: Acondicionamiento intensidad reducida; MAC: Acondicionamiento mieloablativo.

c.- Factores de riesgo post-trasplante.

Se comparó si el ingreso en UCIP fue más frecuente en pacientes que presentaron complicaciones después de la realización del trasplante (tabla 18).

Entre los pacientes que realizaron un *fallo de injerto*, cinco (11,6%) precisaron ingresar en UCIP y treinta y ocho (88,4%) no precisaron ingresar. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,053$) (gráfico 26).

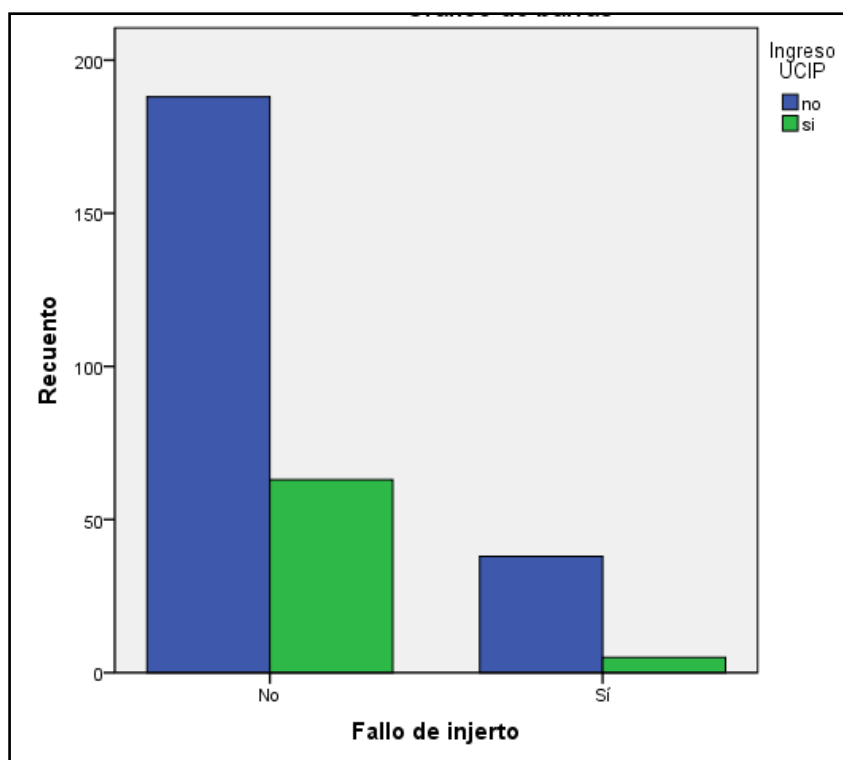


Gráfico 26.- Relación entre el fallo de injerto y el ingreso en UCIP

Casi la tercera parte de los pacientes [diecinueve pacientes (38%)] diagnosticados de *síndrome de injerto* ingresaron en UCIP (gráfico 27). Esta comparación sí fue estadísticamente significativa obteniendo un riesgo relativo de 1,9 (IC al 95%: 1,2-2,9), con un valor de p igual a 0,005.

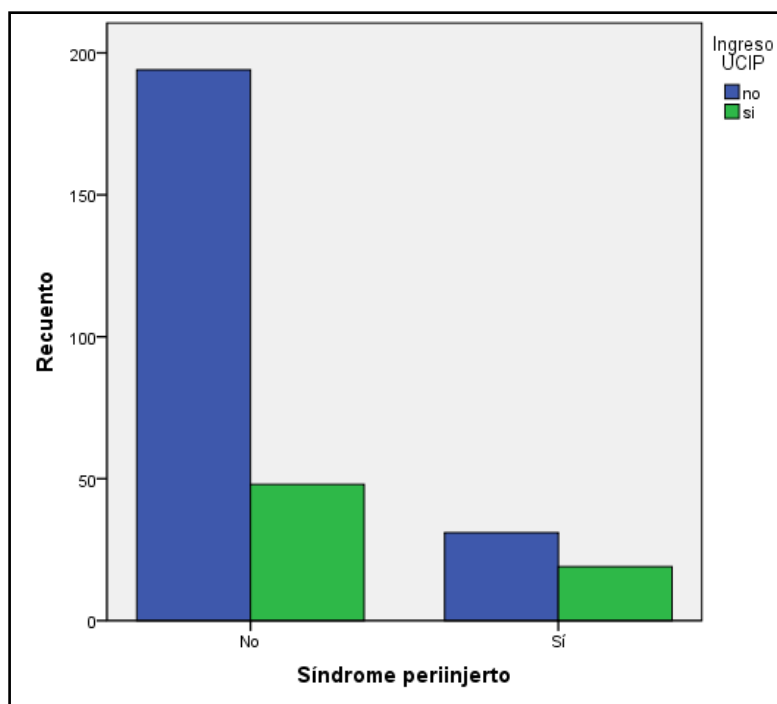


Gráfico 27.- Relación entre el síndrome de injerto y el ingreso en UCIP

La mitad de los pacientes [ocho (57%)] que presentaron *enfermedad veno-oclusiva*, precisaron ingresar en UCIP (gráfico 28). Esta comparación también fue estadísticamente significativa, siendo el valor del riesgo relativo de 2,6, con un IC al 95% (1,6 - 4,4), con un valor de p igual a 0,005.

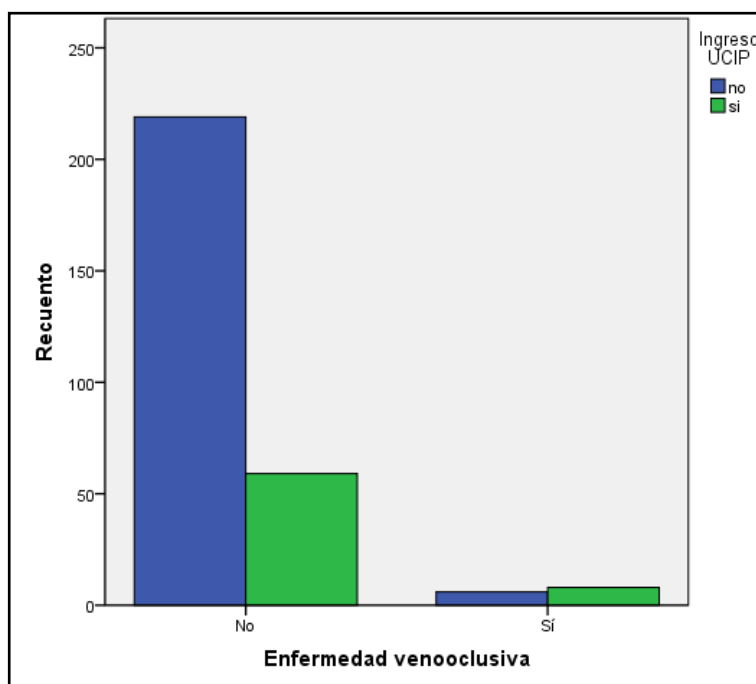


Gráfico 28.- Relación entre enfermedad veno-oclusiva e ingreso en UCIP.

Los pacientes que presentaron manifestaciones de *EICH agudo* y de *EICH crónico* ingresaron en la UCIP con más frecuencia que los pacientes que no tuvieron dicha complicación (gráficos 29 y 30). El porcentaje de trasplantes que ingresaron en UCIP fue similar en ambas entidades (38% de los pacientes con *EICH agudo* y 35% de los pacientes con *EICH crónico*). Las dos comparaciones fueron estadísticamente significativas, con un valor de p inferior a 0,005.

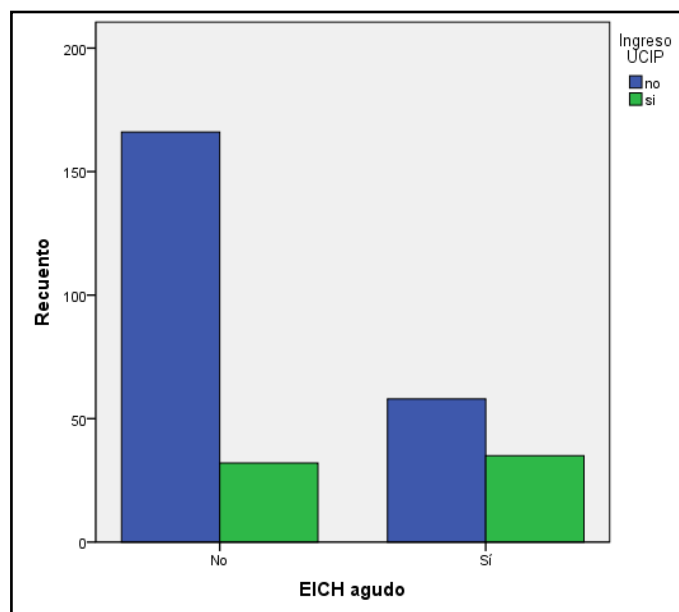


Gráfico 29.- Relación entre EICH agudo e ingreso en UCIP

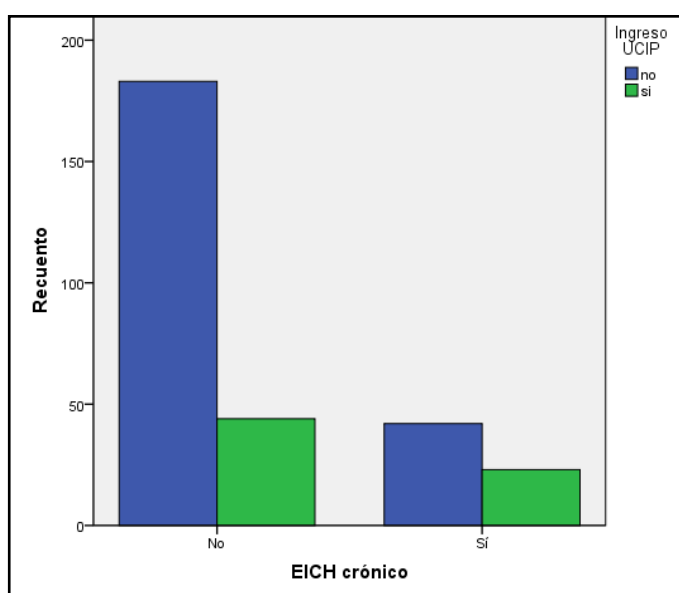


Gráfico 30.-Relación entre EICH crónico e ingreso en UCIP

La mitad de los pacientes [quince (50%)] que fueron diagnosticados de *microangiopatía trombótica* necesitaron ingresar en UCIP (gráfico 31). Esta comparación también fue estadísticamente significativa, con un riesgo relativo de 2,5 (IC al 95%: 1,6 - 3,8), siendo el valor de p inferior a 0,0005.

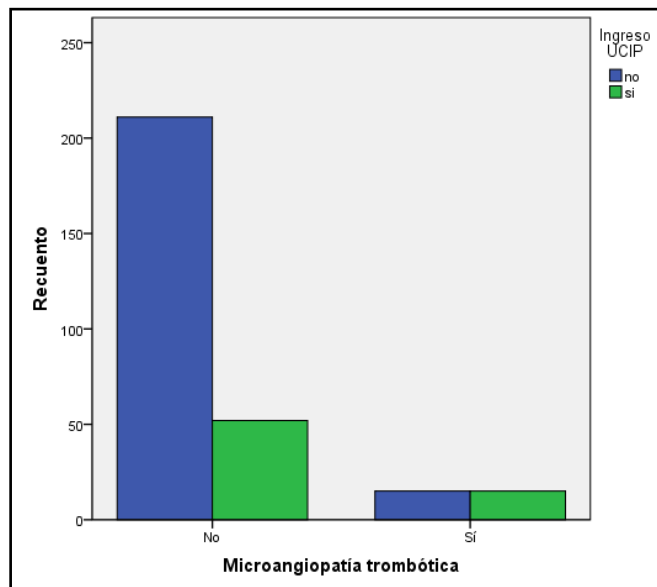


Gráfico 31.- Relación entre microangiopatía trombótica e ingreso en UCIP

Entre los pacientes que presentaron *Síndrome de neumonía idiopática*, tres (50%) precisaron ingresar en UCIP y tres (50%) no ingresaron en UCIP (gráfico 32). Esta comparación no ha sido significativa ($p=0,136$).

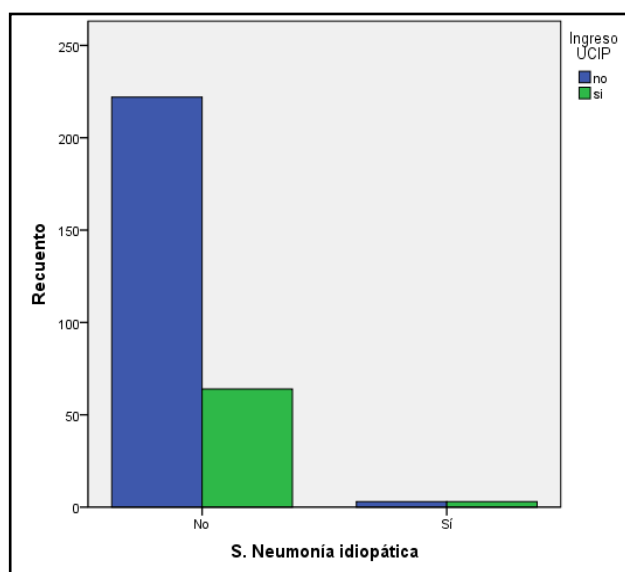


Gráfico 32.- Relación entre Síndrome de neumonía idiopática e ingreso en UCIP

Otra de las complicaciones analizada fue la presencia de *bronquiolitis obliterante*. Casi la mitad de los pacientes [nueve (47%)] que presentaron esta complicación necesitaron ingresar en UCIP (gráfico 33). Esta comparación fue estadísticamente significativa con un riesgo relativo de 2,2 (IC al 95%: 1,3 - 3,7), siendo el valor de p de 0,019.

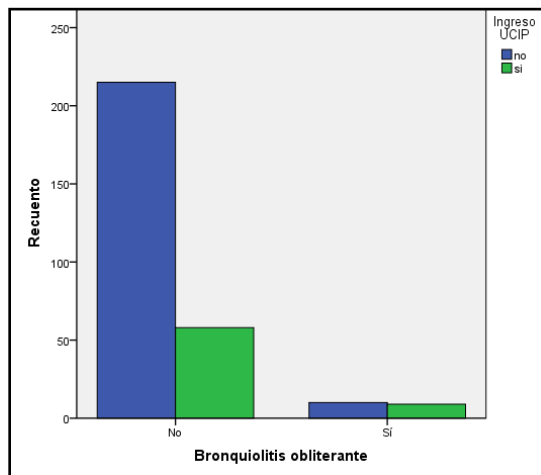


Gráfico 33.- Relación entre bronquiolitis obliterante e ingreso en UCIP

También se analizó si los pacientes que presentaron como complicación *anemia hemolítica autoinmune*, *trombopenia autoinmune* y *neutropenia autoinmune*, ingresaron más en UCIP que los pacientes que no presentaron dichas complicaciones. Ingresaron en UCIP el 50% (cinco) de los pacientes con *anemia hemolítica autoinmune*, el 35% (seis) de los pacientes con *trombopenia autoinmune* y el 33% (dos) de los pacientes con *neutropenia autoinmune* (gráficos 34, 35 y 36). Ninguna de estas tres entidades obtuvo significación estadística.

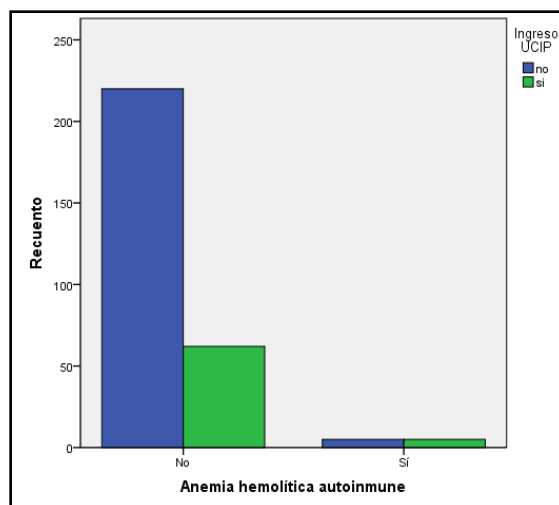


Gráfico 34.- Relación entre anemia hemolítica autoinmune e ingreso en UCIP

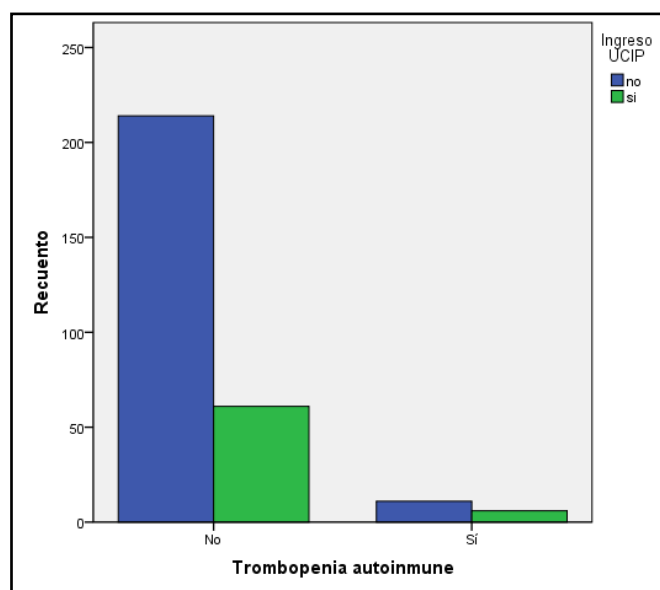


Gráfico 35.- Relación entre trombopenia autoinmune e ingreso en UCIP

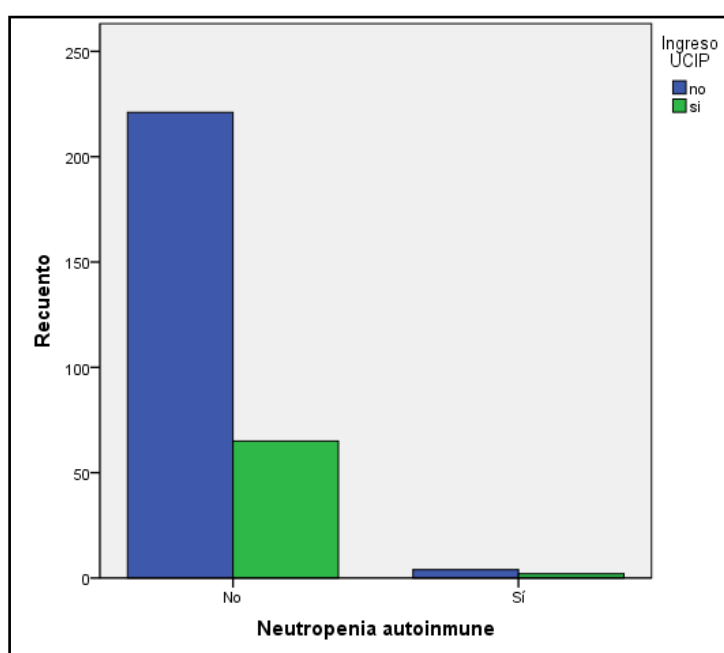


Gráfico 36.- Relación entre neutropenia autoinmune e ingreso en UCIP

Por último se analizó si los pacientes que presentaron *cistitis hemorrágica* y *leucoencefalopatía posterior reversible* ingresaron más en UCIP. Entre los pacientes que presentaron *cistitis hemorrágica* el 44% (dieciséis) precisaron ingresar en UCIP (gráfico 37). Esta comparación sí que fue estadísticamente significativa. El valor del riesgo relativo fue de 2,2 con un IC al 95% entre 1,4-3,4, y con un valor de p de 0,001.

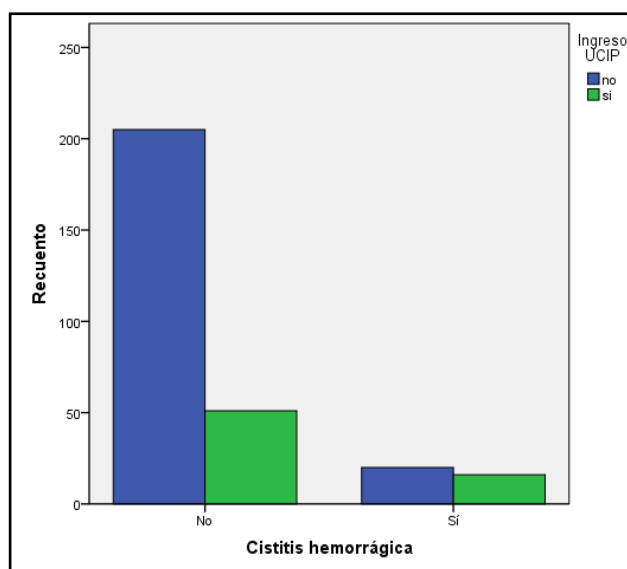


Gráfico 37.- Relación entre cistitis hemorrágica y riesgo de ingreso en UCIP

Casi la tercera parte [quince pacientes (71%)] de los pacientes que presentaron *leucoencefalopatía posterior reversible* precisaron ingresar en UCIP (gráfico 38). Esta comparación también fue significativa, obteniéndose un riesgo relativo de 3,7 (IC al 95%: 2,5-5,3), y con un valor de p inferior a 0,0005.

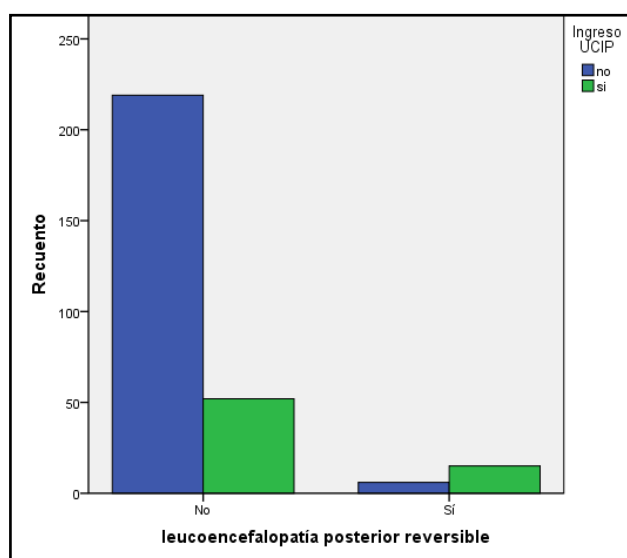


Gráfico 38.- Relación entre leucoencefalopatía posterior reversible e ingreso en UCIP

Tabla 18.-Factores de riesgo *postrasplante*

	Ingreso en UCIP (%)	No ingreso en UCIP (%)	RR (IC 95%)	p
Fallo de injerto				0.053
No	63 (25)	188 (75)	0,46 (0,19-1,08)	
Sí	5 (11,6)	38 (84)		
Síndrome de injerto				0,005
No	49 (20)	199 (80)	1,9 (1,2-2,9)	
Sí	19 (38)	31 (62)		
Enfermedad veno-oclusiva				0,005
No	60 (21)	225 (79)	2,6 (1,6-4,4)	
Sí	8 (57)	6 (43)		
EICH agudo				<0.0005
No	33 (16)	173 (84)	2,3 (1,5-3,5)	
Sí	35 (38)	58 (62)		
EICH crónico				0,007
No	45 (19)	189 (81)	1,8 (1,1-2,7)	
Sí	23 (35)	42 (65)		
Microangiopatía trombótica				<0,0005
No	53 (20)	215 (80)	2,5 (1,6-3,8)	
Sí	15 (50)	15 (50)		
Neumonía idiopática				0.136
No	65 (22)	228 (78)	2.2 (0.9-5.1)	
Sí	3 (50)	3 (50)		
Bronquiolitis obliterante				0,019
No	59 (21)	221 (79)	2,2 (1,3-3,7)	
Sí	9 (47)	10 (53)		
Anemia hemolítica autoinmune				0,053
No	63 (22)	226 (78)	2,2 (1,1-4,3)	
Si	5 (50)	5 (50)		
Trombopenia autoinmune				0,236
No	62 (22)	220 (78)	1,5 (0,8-3,1)	
Sí	6 (35)	11 (64)		
Neutropenia autoinmune				0,623
No	66 (22)	227 (78)	1,4 (0,4-4,6)	
Sí	2 (33)	4 (67)		
Cistitis hemorrágica				0,001
No	52 (19)	212 (81)	2,2 (1,4-3,4)	
Sí	16 (44)	19 (56)		
Leucoencefalopatía Posterior reversible				<0,0005
No	53 (19)	225 (81)	3,7 (2,5-5,3)	
Sí	15 (71)	6 (28)		

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

4.1.2.- Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante de la variable respuesta ingreso en UCIP. Para realizar dicho análisis se utilizaron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante.

Los pacientes que presentaron como complicaciones *síndrome de injerto*, *EICH agudo*, *microangiopatía trombótica* y *leucoencefalopatía posterior reversible* tuvieron un mayor riesgo de ingresar en UCIP que los pacientes que no presentaron estas complicaciones (tabla 19).

Tabla 19.- Análisis *multivariante* de los factores de riesgo para ingresar en UCIP.

Variable	RR (IC 95%)	p
Síndrome de injerto	2,587 (1,276-5,246)	0,008
EICH agudo	1,964 (1,031-3,743)	0,040
Microangiopatía trombótica	2,597 (1,053-6,401)	0,038
LEP	6,905 (2,402-19,851)	< 0,0005

EICH: Enfermedad injerto contra huésped; IC: intervalo de confianza; LEP: leucoencefalopatía posterior reversible; RR: Riesgo relativo.

4.2.- Evolución de los pacientes que ingresaron en UCIP

4.2.1.- Necesidad de soporte intensivo

Analizando la evolución de los pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP, se comparó si la necesidad de soporte respiratorio, inotrópico o renal, fue más frecuente según el tipo de enfermedad del paciente (maligna vs no maligna), el tipo de trasplante realizado (autólogo vs alogénico), y el tipo de acondicionamiento recibido (mieloablatoivo vs intensidad reducida).

El porcentaje de pacientes que precisaron *ventilación mecánica* fue muy similar independientemente de la enfermedad de base, el tipo de trasplante o el tipo de acondicionamiento. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo (tabla 20 y gráficos 39, 40 y 41).

Tabla 20.- Necesidad de ventilación mecánica según el tipo de enfermedad, tipo de trasplante y acondicionamiento recibido

Características	Nº de pacientes que precisaron ventilación mecánica (%)	p
Enfermedad maligna (n=52)	38 (73)	0,757
Enfermedad no maligna (n=16)	11 (68)	
Trasplante alogénico (n=60)	43 (71)	0,823
Trasplante autólogo (n=8)	6 (75)	
Acondicionamiento mieloablatoivo (n=14)	9 (64)	0,529
Acondicionamiento intensidad reducida (n=54)	37 (72)	

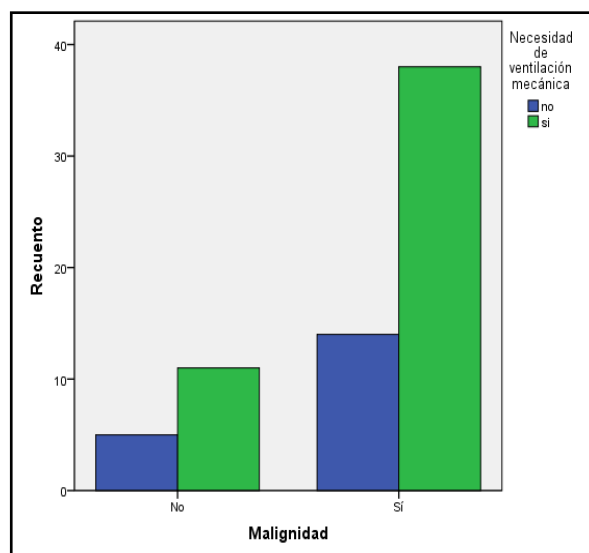


Gráfico 39.- Relación entre tipo de enfermedad y necesidad de ventilación mecánica

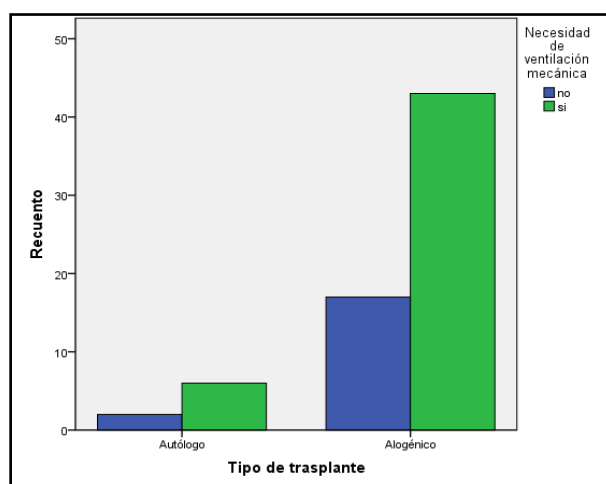


Gráfico 40.- Relación entre tipo de trasplante y necesidad de ventilación mecánica

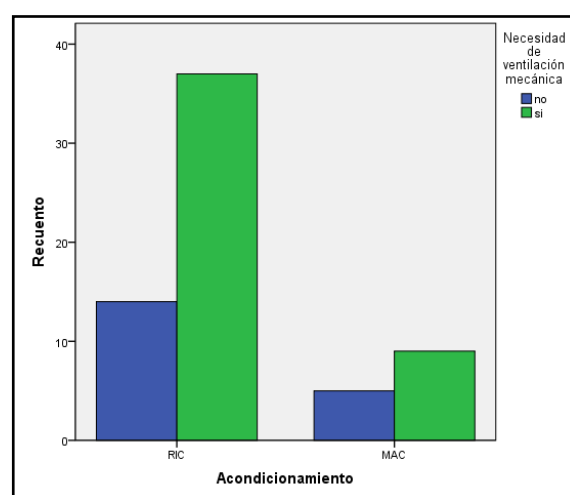


Gráfico 41.- Relación entre acondicionamiento y necesidad de ventilación mecánica

En cuanto al *soporte inotrópico*, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados (tabla 21, gráficos 42, 43, 44).

Tabla 21.- Necesidad de inotrópicos según el tipo de enfermedad, trasplante y acondicionamiento

Características	Nº de pacientes que precisaron soporte inotrópico (%)	p
Enfermedad maligna (n=52)	26 (50)	1
Enfermedad no maligna (n=16)	8 (50)	
Trasplante alogénico (n=60)	30 (50)	1
Trasplante autólogo (n=8)	4 (50)	
Acondicionamiento mieloablativo (n=14)	8 (57)	0,683
Acondicionamiento intensidad reducida (n=54)	26 (51)	

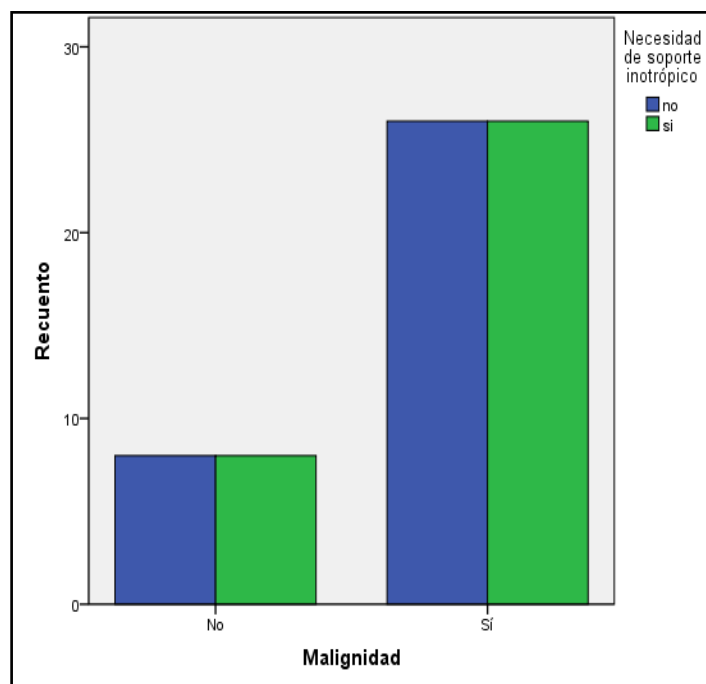


Gráfico 42.- Relación entre tipo de enfermedad y necesidad de soporte inotrópico

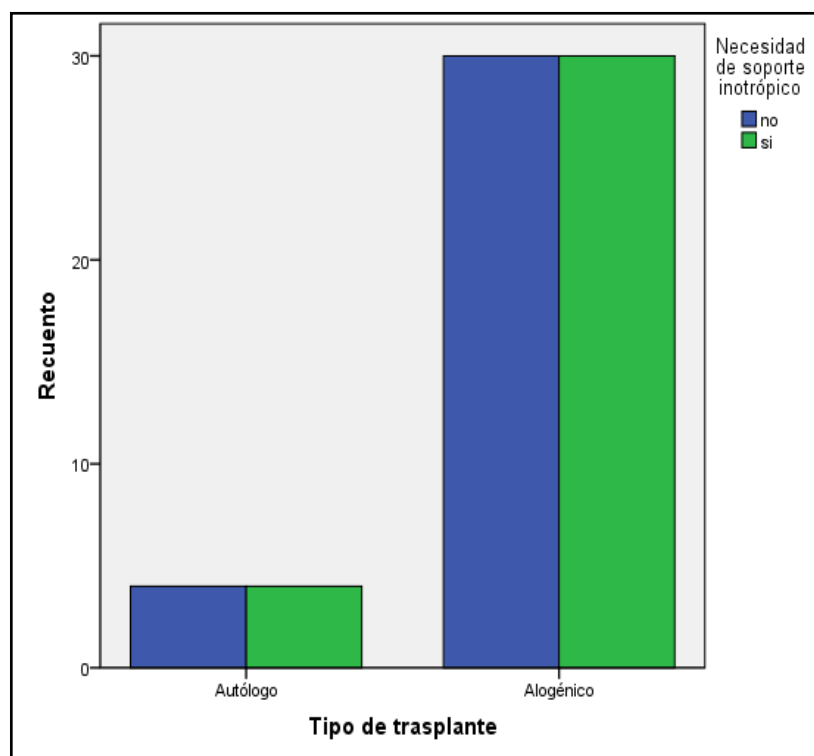


Gráfico 43.- Relación entre tipo de trasplante y necesidad de soporte inotrópico

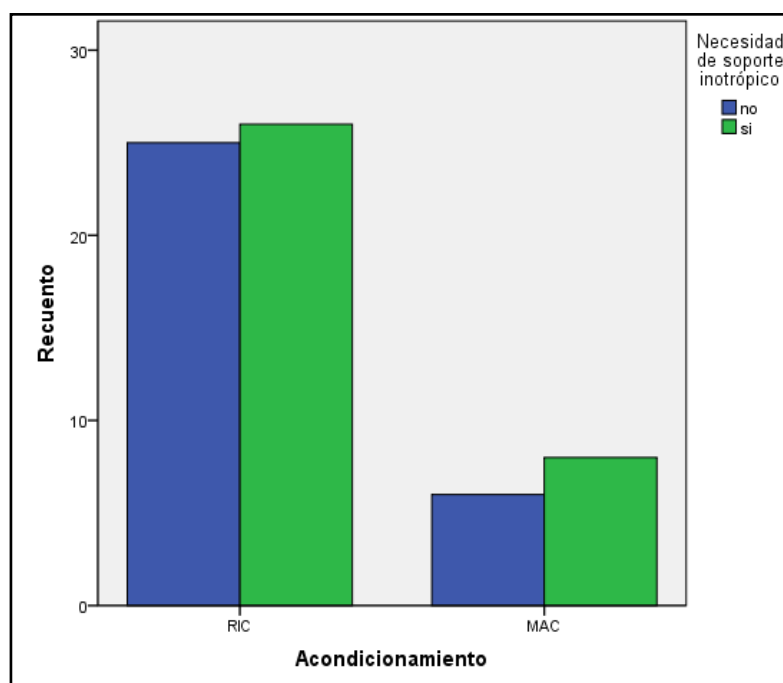


Gráfico 44.- Relación entre tipo de acondicionamiento y necesidad de soporte inotrópico. MAC: acondicionamiento mieloablativo; RIC: acondicionamiento intensidad reducida.

Los seis pacientes que precisaron *soporte renal* fueron pacientes que recibieron un trasplante alogénico, cinco de ellos tenían una enfermedad maligna y uno una enfermedad no maligna. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 22, gráficos 45 y 46).

Tabla 22.- Necesidad de soporte renal según el tipo de enfermedad, trasplante y acondicionamiento recibido.

Características	Nº de pacientes que precisa soporte renal (%)	p
Enfermedad maligna (n=52)	5 (10)	1
Enfermedad no maligna (n=16)	1 (6)	
Trasplante alogénico (n=60)	6 (10)	1
Trasplante autólogo (n=8)	0 (0)	
Acondicionamiento mieloablativo (n=14)	0 (0)	0,327
Acondicionamiento intensidad re- ducida(n=54)	6 (12)	

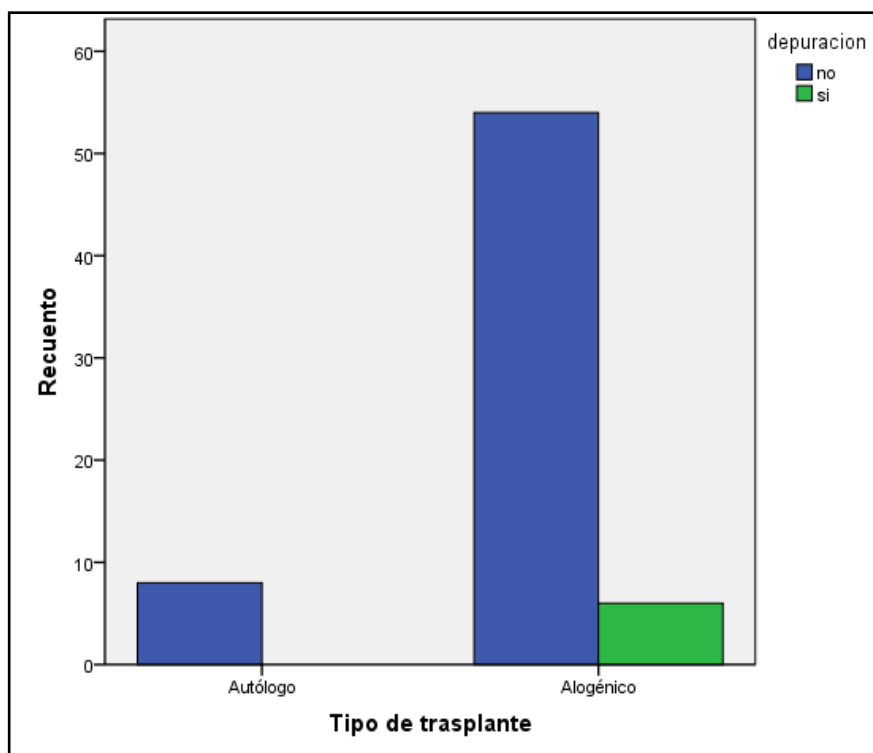


Gráfico 45.- Relación entre tipo de trasplante y necesidad de soporte renal

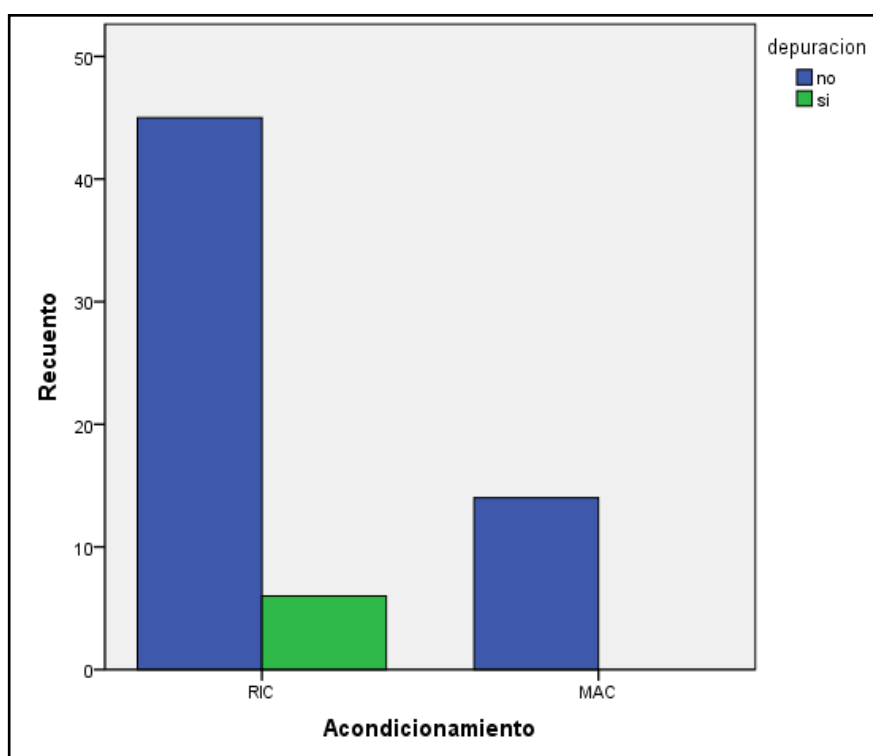


Gráfico 46.- Relación entre tipo de acondicionamiento y soporte renal. MAC: acondicionamiento mieloablativo; RIC: acondicionamiento de intensidad reducida.

4.2.2.- Comparación entre supervivientes y no supervivientes.

Se compararon diferentes variables referentes al momento del ingreso (edad, puntuación O-PRISM y O-PRISM3) y a la evolución del paciente en UCIP [duración del ingreso, necesidad y duración de soporte intensivo (ventilación mecánica, soporte inotrópico, soporte renal)] entre los pacientes que sobrevivieron y fallecieron en UCIP (tabla 23).

Los pacientes que sobrevivieron tenían una mediana de *edad* (6,6 años) menor que los pacientes que fallecieron (9 años). Este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,129$).

Sí que fue estadísticamente significativa la diferencia entre la puntuación *O-PRISM* y *O-PRISM3* entre los dos grupos comparados (gráficos 47 y 48). Los pacientes que fallecieron tenían una puntuación mayor (14 vs 8, $p < 0,001$), (7 vs 3, $p < 0,001$). Lo que relaciona la mayor gravedad al ingreso de los pacientes que murieron.

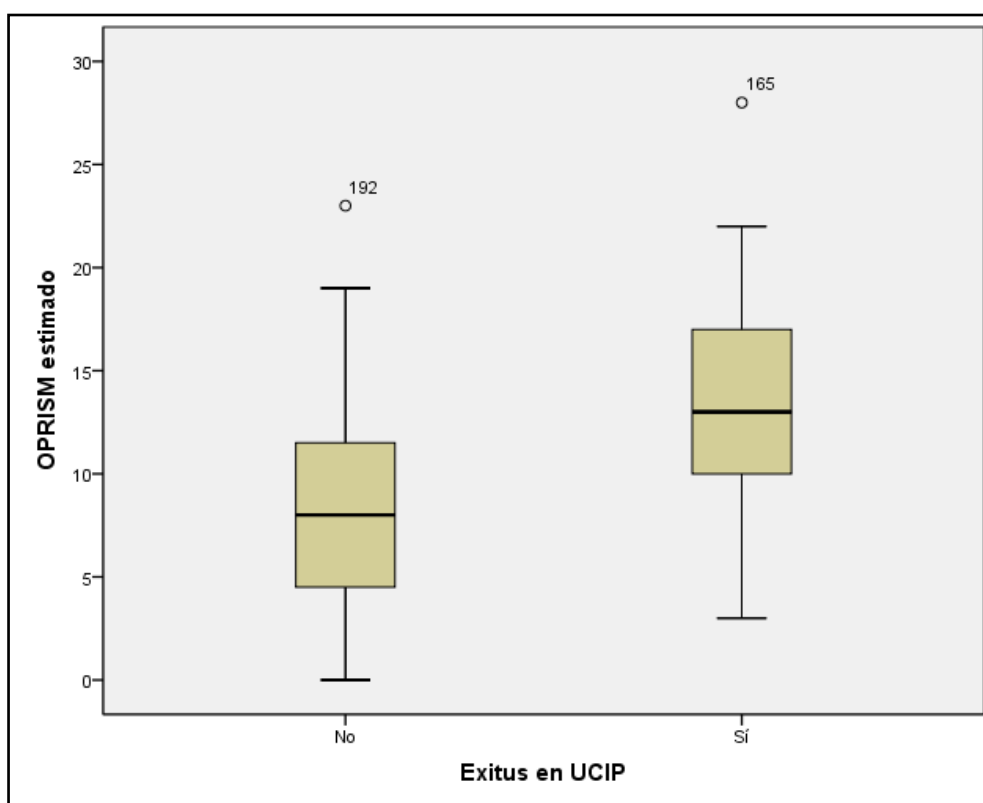


Gráfico 47.- Relación entre O-PRISM estimado y fallecimiento en UCIP

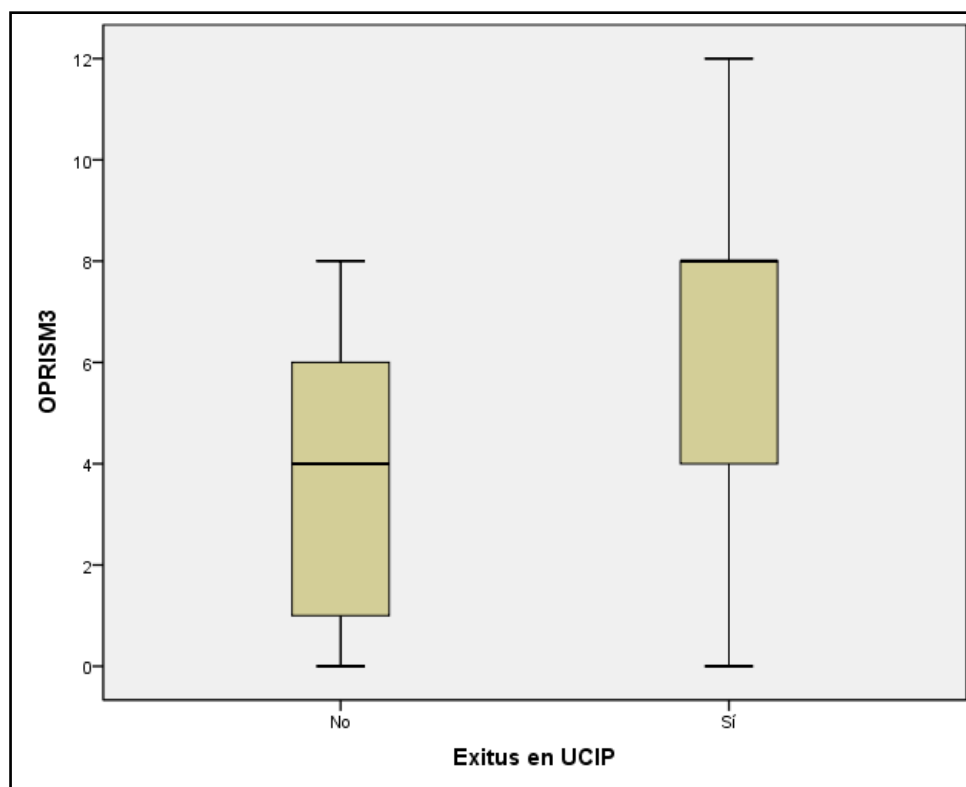


Gráfico 48.- Relación entre O-PRISM3 y fallecimiento en UCIP

En cuanto a la duración del ingreso en UCIP, los pacientes que sobrevivieron estuvieron menos tiempo ingresados (8 vs 14 días), aunque este resultado no tuvo significación estadística ($p=0,129$).

Los pacientes que sobrevivieron tuvieron una menor necesidad de *ventilación mecánica* (62% vs 95%, $p<0,004$), y cuando precisaron ventilación mecánica, la duración de dicho soporte fue significativamente menor (5 días vs 12 días, $p<0,005$) (gráficos 49 y 50).

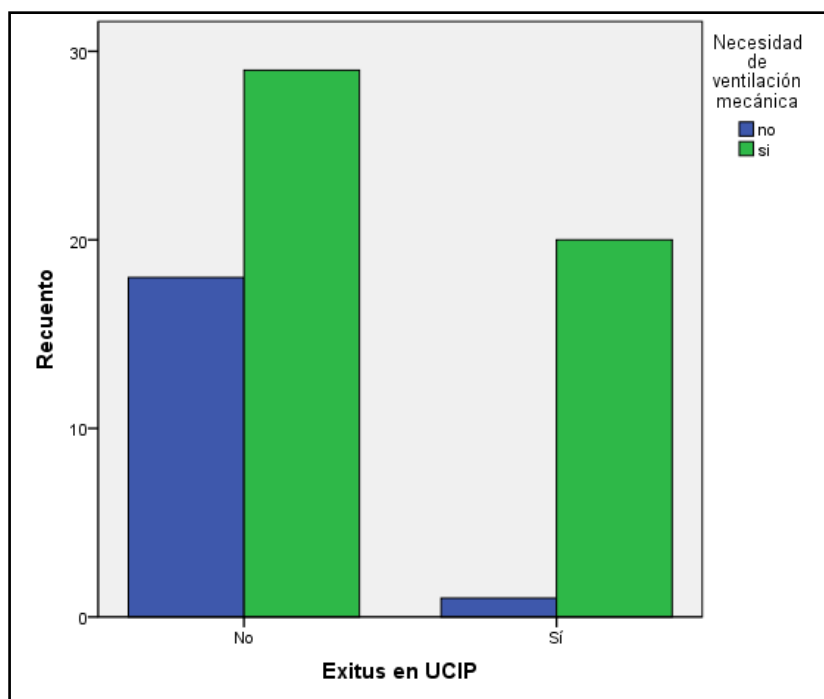


Gráfico 49.- Relación entre necesidad de ventilación mecánica y fallecimiento en UCIP

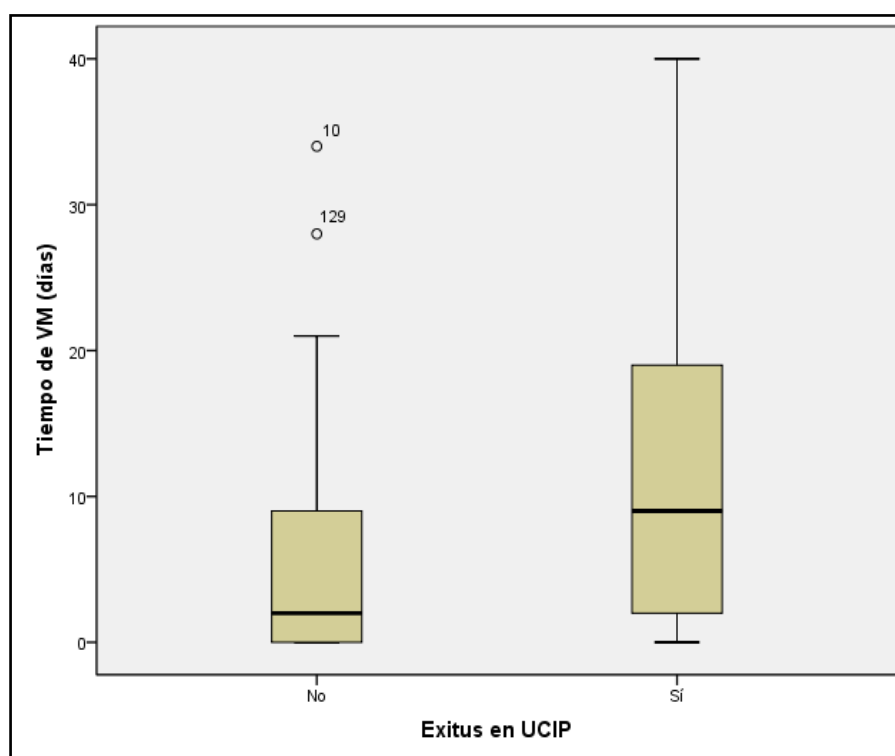


Gráfico 50.- Relación entre la duración de la ventilación mecánica y fallecimiento en UCIP

También fueron significativas las diferencias encontradas en la necesidad y duración del *soporte inotrópico*. Los pacientes que fallecieron tuvieron una mayor necesidad de soporte inotrópico (71% vs 40%, $p=0,018$), y la media de duración de dicho soporte fue superior (39 horas vs 23 horas, $p=0,018$) (gráficos 51 y 52).

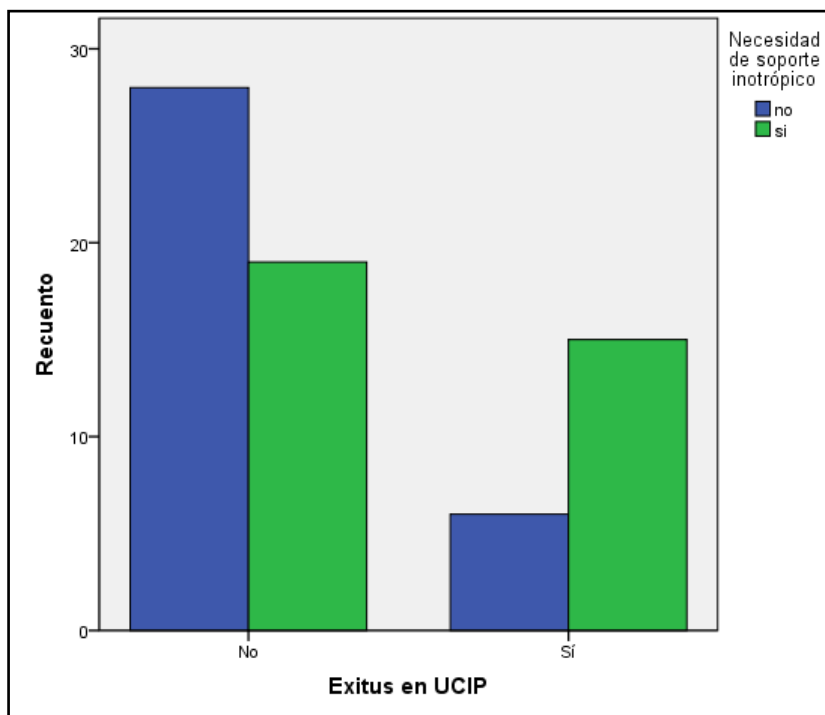


Gráfico 51.- Relación entre la necesidad de soporte inotrópico y fallecimiento en UCIP.

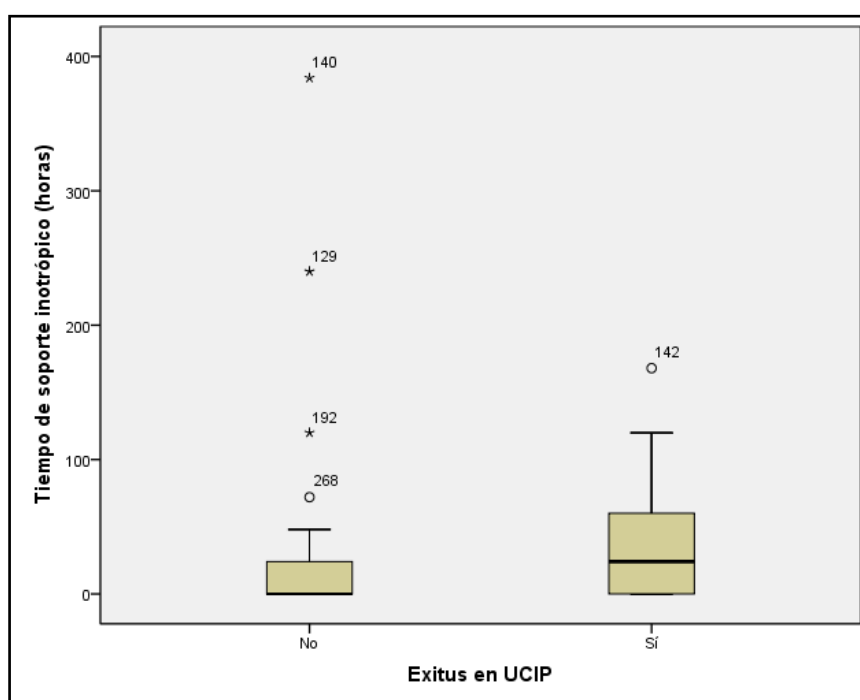


Gráfico 52.- Relación entre la duración del soporte inotrópico y fallecimiento en UCIP.

El número de pacientes que precisó *soporte renal* y falleció fue superior al número de pacientes que no fallecieron [cuatro (19%) vs dos (4%)]. Este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,068$).

Tabla 23.- Comparación entre los pacientes que sobrevivieron y fallecieron durante el ingreso en UCIP

	Fallecidos n=21	No fallecidos n=47	p
Edad (años)	9	6,6	0,129
O-PRISM	14	8	0,001
O-PRISM3	7	3	0,001
Estancia UCIP(días)	14	8	0,129
Ventilación mecánica	20 (95%)	29 (61%)	0,004
Tiempo VM (días)	12	5	0,005
Soporte inotrópico	15 (71%)	19 (40%)	0,018
Tiempo de soporte inotrópico (horas)	39	23	0,018
Soporte renal	4 (19%)	2 (4%)	0,068

VM: Ventilación mecánica.

4.3.- Análisis de supervivencia

Se ha realizado un análisis de supervivencia (uni y multivariante) de todos los pacientes trasplantados entre 1 de Enero de 2005 y 31 de Diciembre de 2011. Finalmente se ha realizado un análisis de supervivencia multivariante, considerando sólo a los pacientes trasplantados que precisaron ingreso en la UCIP.

4.3.1.- Análisis de supervivencia univariante de todos los pacientes trasplantados

Se ha analizado la supervivencia de la muestra según diferentes variables.

a.- Supervivencia de los pacientes que ingresan en UCIP frente a los que no precisan ingreso en UCIP

Los pacientes que precisaron ingreso en UCIP tuvieron una supervivencia menor que los pacientes que no ingresaron en UCIP (gráfico 53). Esta diferencia fue estadísticamente significativa. $HR=0,455$ (IC 95%: 0,317-0,653) ($p<0,0005$).

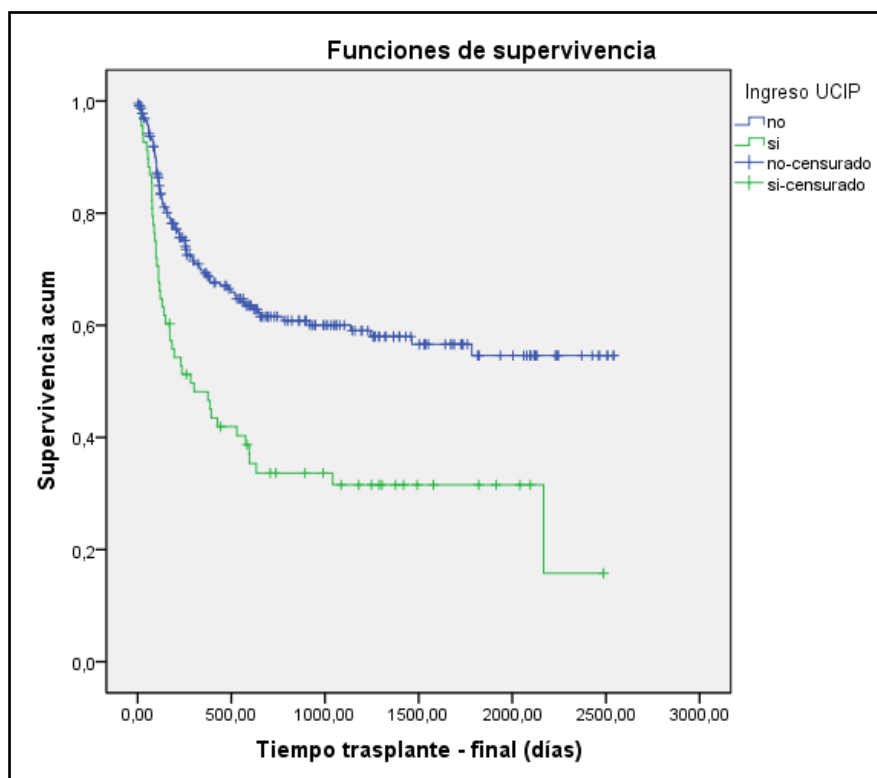


Gráfico 53.- Gráfico de supervivencia de los pacientes que ingresaron y no ingresaron en UCIP

b.- Supervivencia según género

Las mujeres tuvieron una supervivencia mayor que los varones (gráfico 54). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa $HR=0,674$ (IC 95%: 0,457-0,993) ($p=0,045$).

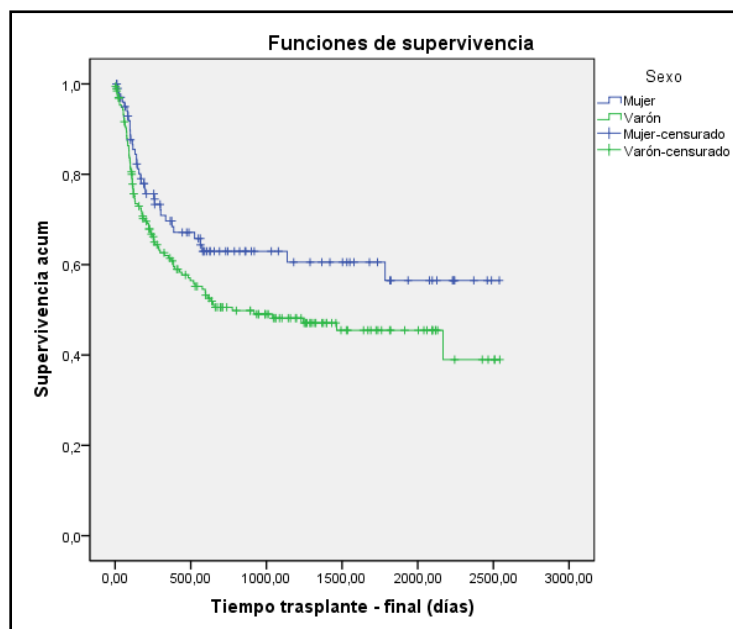


Gráfico 54.- Supervivencia según el género

c.- Supervivencia según edad

En cuanto a la edad, los pacientes que tenían una edad superior a 7 años en el momento del trasplante tuvieron una supervivencia menor (gráfico 55). Esta diferencia fue estadísticamente significativa. $HR=2,013$ (IC 95%: 1,406-2,883) ($p<0,0005$).

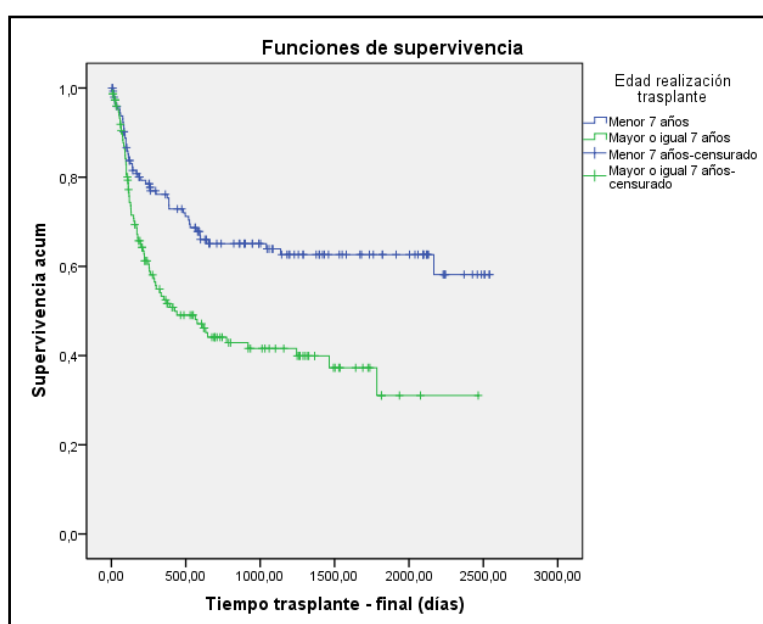


Gráfico 55.- Supervivencia según edad

d.- Supervivencia según el tipo de enfermedad

Al comparar la supervivencia de los pacientes según tuvieran como enfermedad de base una enfermedad maligna o no maligna, no se obtuvieron resultados significativos, siendo el valor de p de 0,360 (gráfico 56).

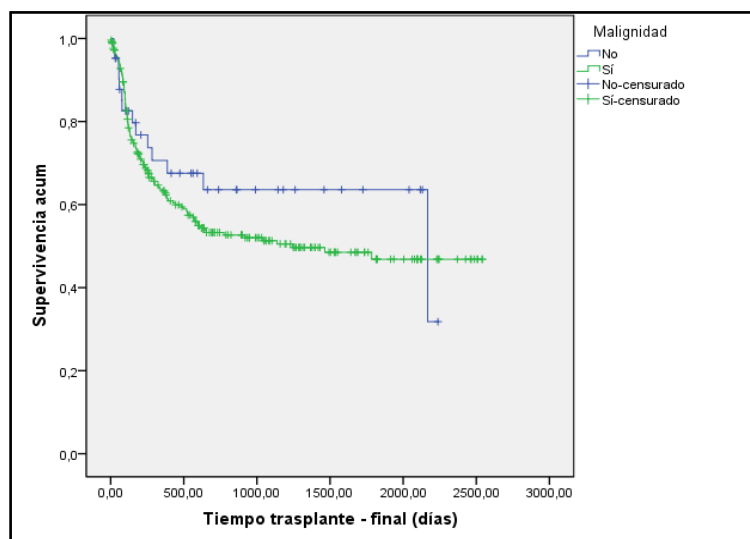


Gráfico 56.- Supervivencia según tipo de enfermedad

e.- Supervivencia según el tipo de trasplante

Los pacientes a los que se les realizó un trasplante autólogo tuvieron una supervivencia mayor que los pacientes recibieron trasplante alogénico (gráfico 57).

HR: 0,470 (IC 95%: 0,278-0,793), ($p < 0,005$).

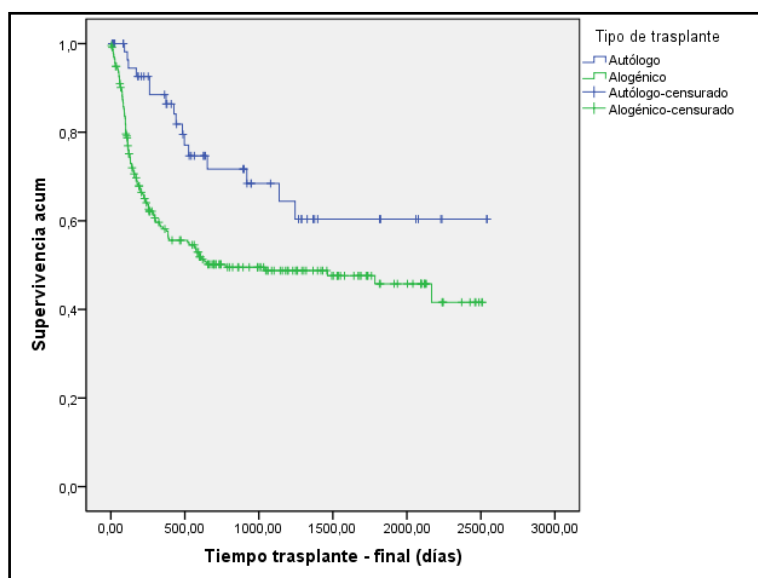
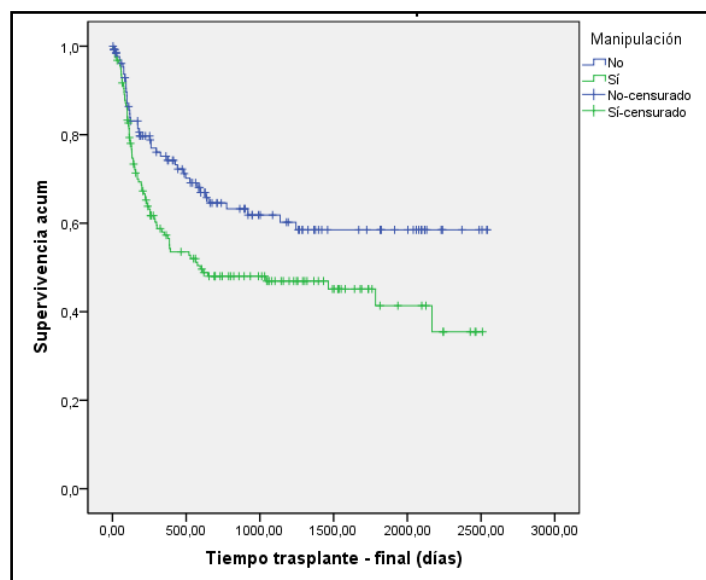


Gráfico 57.- Supervivencia según tipo de trasplante

f.- Supervivencia del trasplante manipulado vs trasplante no manipulado

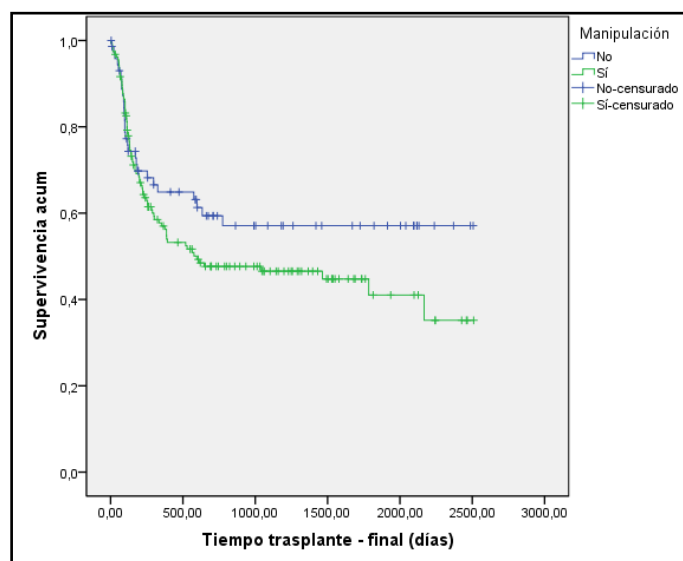
Los pacientes que recibieron un trasplante sin manipulación del inóculo tuvieron una supervivencia mayor que los pacientes que recibieron el inóculo manipulado (gráfico 58). HR=0,496 (IC 95%: 0,318-0,774), (p=0,002).



Gráfica 58.- Supervivencia según manipulación

f.1.- Análisis estratificado de la manipulación

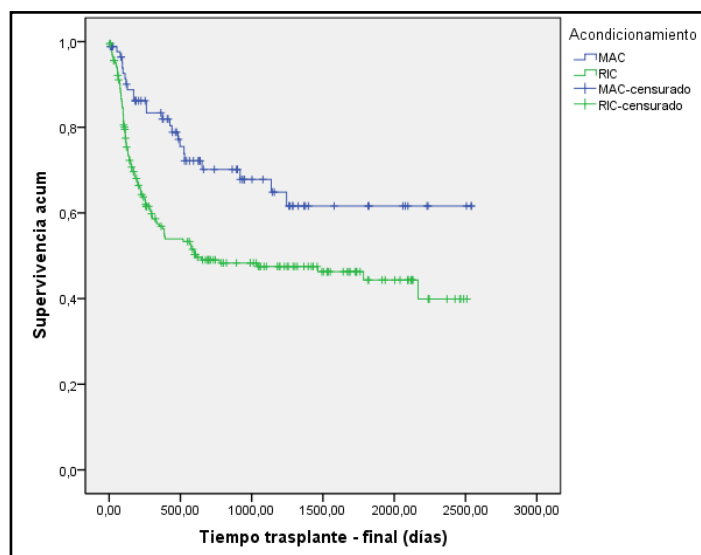
Para poder analizar correctamente el efecto de la manipulación, para que éste no se viera influenciado por el tipo de trasplante, se analizó por separado en los trasplantes alogénicos (gráfico 59). La manipulación no repercutía en la supervivencia de los pacientes con un trasplante alogénico, siendo el valor de p igual a 0,164.



Gráfica 59.- Supervivencia de los trasplantes alogénico según manipulación

g.- Supervivencia según el acondicionamiento

Los pacientes que recibieron un acondicionamiento mieloablativo, tuvieron una supervivencia mayor que los pacientes que recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida (gráfico 60). HR: 0,496 (IC 95%: 0,318-0,774) ($p=0,002$).



Gráfica 60.- Supervivencia de los pacientes según el acondicionamiento

g.1. Acondicionamiento en trasplante alogénico

La mayoría de los trasplantes autólogos recibieron un acondicionamiento mieloablativo. Para poder analizar con mayor fiabilidad el efecto del tipo de acondicionamiento sobre la supervivencia de los pacientes, se realizó un análisis estratificado, considerando sólo a los pacientes que habían recibido un trasplante alogénico (gráfico 61). El resultado obtenido no tuvo significación estadística ($p=0,171$).

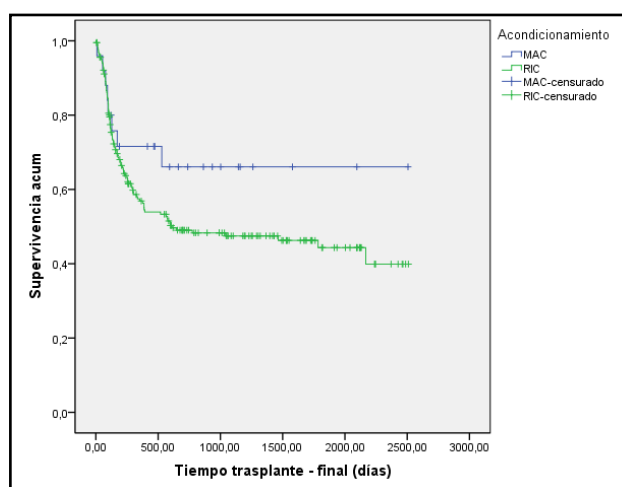


Gráfico 61.- Supervivencia de los pacientes con trasplantes alogénico según el tipo de acondicionamiento recibido

h.- O-PRISM y O-PRISM3

Otras de las variables que se analizaron fueron si los pacientes con mayor puntuación en la escala O-PRISM y O-PRISM3, y por tanto mayor gravedad en el momento del ingreso, tenían una supervivencia diferente a los pacientes con menor puntuación. Este resultado fue estadísticamente significativo siendo los valores de p de 0,002 y 0,040 respectivamente (gráfico 62).

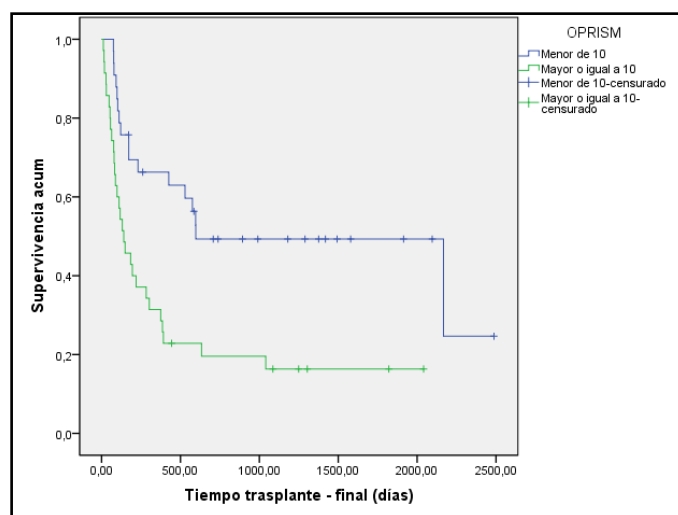


Gráfico 62.- Supervivencia de los pacientes según puntuación O-PRISM

i.- Fallo de injerto

La supervivencia de los pacientes que no tuvieron fallo de injerto fue superior a la de los pacientes que sí tuvieron esta complicación (gráfico 63). Este resultado fue estadísticamente significativo. HR: 0,416 (IC 95%: 0,273-0,634) ($p < 0,0005$).

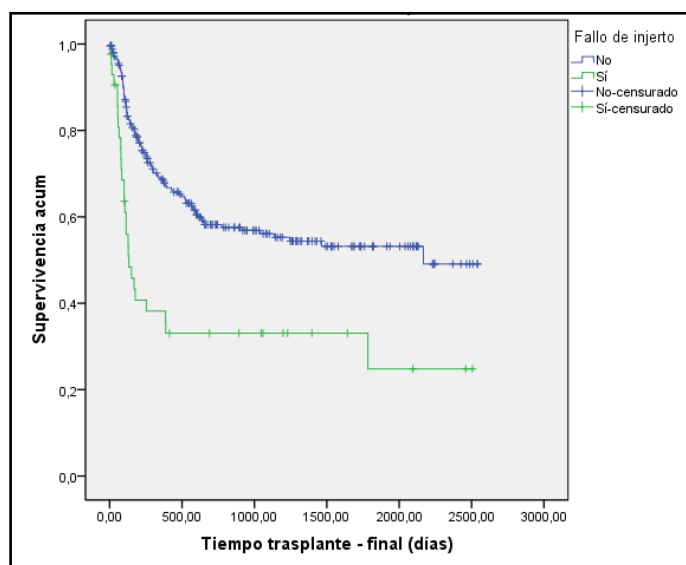


Gráfico 63.- Supervivencia de los pacientes según la presencia fallo de injerto

j.- Síndrome de injerto

No se obtuvo un resultado estadísticamente significativo al comparar la supervivencia de los pacientes que presentaron síndrome de injerto, frente a los que sí presentaron esta complicación, siendo el valor de p de 0,186 (gráfico 64).

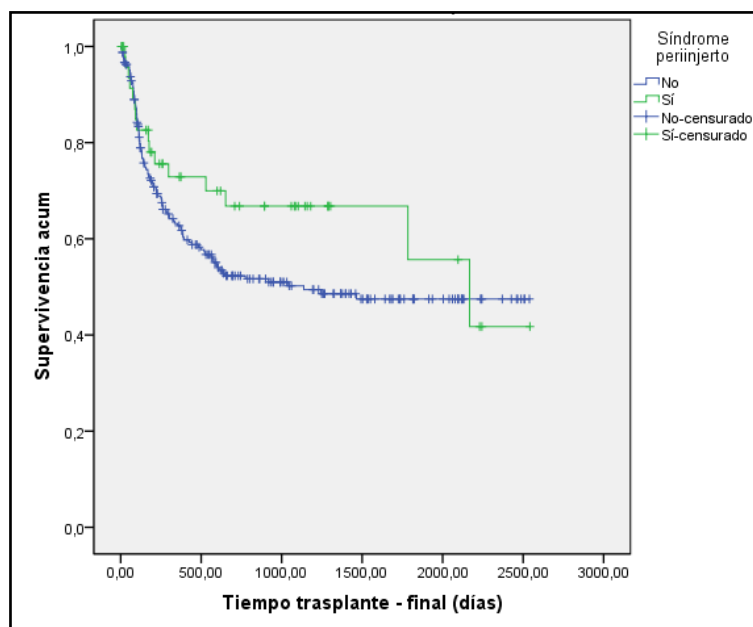


Gráfico 64.- Supervivencia de los pacientes con y sin síndrome de injerto

k.-Enfermedad veno-oclusiva

Tampoco se obtuvo un resultado estadísticamente significativo al comparar la supervivencia de los pacientes que tuvieron enfermedad veno-oclusiva frente a los que no tuvieron dicha complicación (gráfico 65). El valor de p fue de 0,134.

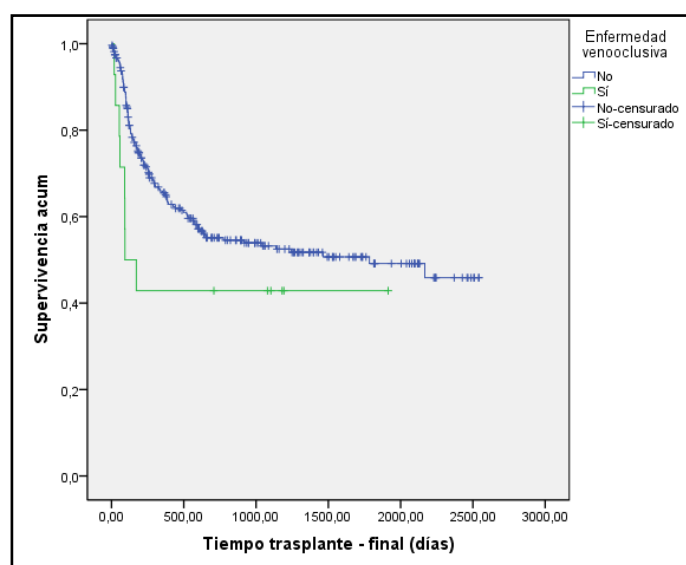


Gráfico 65.- Supervivencia de los pacientes que presentaron enfermedad veno-oclusiva

I.- EICH agudo

Los pacientes que no presentaron manifestaciones de EICH agudo tuvieron una supervivencia mayor que los pacientes que sí presentaron esta complicación (gráfico 66). Este resultado fue estadísticamente significativo. HR: 0,660 (IC 95%: 0,460-0,946) ($p=0,024$).

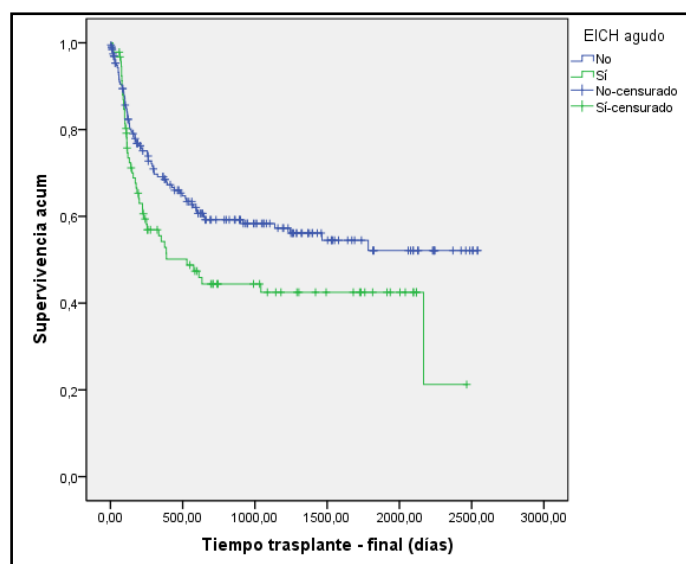


Gráfico 66.- Supervivencia de los pacientes según la presencia de EICH agudo.

I.- EICH crónico

La supervivencia de los pacientes que presentaron como complicación EICH crónico fue superior que la de los pacientes que no presentaron esta complicación (gráfico 67). Este resultado también fue estadísticamente significativo. HR: 0,550 (IC 95%: 0,350-0,866) ($p=0,010$).

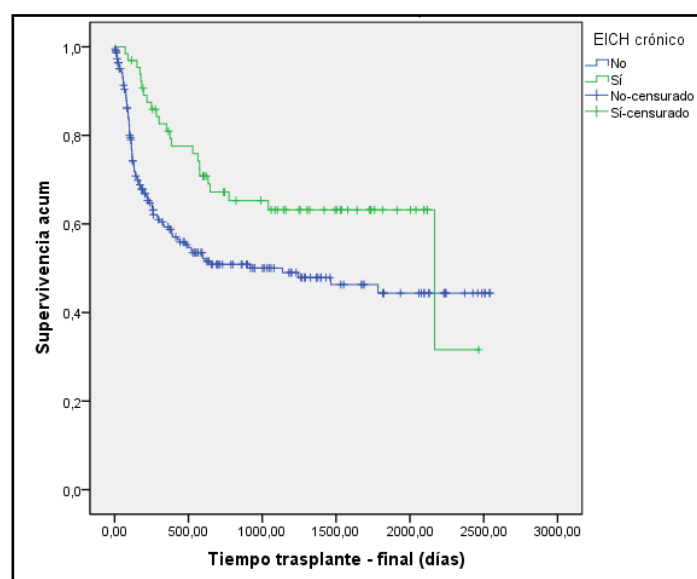


Gráfico 67.- Supervivencia de los pacientes según la presencia de EICH crónico.

m.- Microangiopatía

Al analizar la supervivencia de los pacientes en función de si presentaron o no microangiopatía trombótica, se observó que los pacientes que presentaron esta complicación tuvieron una supervivencia menor que los pacientes que no la presentaron (gráfico 68). Este resultado fue estadísticamente significativo. HR: 0,391 (IC95% 0,244-0,267) ($p < 0,0005$).

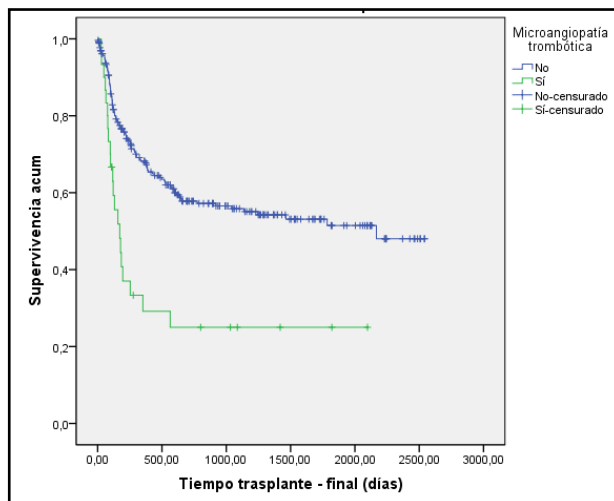


Gráfico 68.- Supervivencia de los pacientes según microangiopatía trombótica

n.- Síndrome de neumonía idiopática y bronquiolitis obliterante

También se analizó si la supervivencia de los pacientes fue diferente entre los pacientes que presentaron síndrome de neumonía idiopática o bronquiolitis obliterante (gráficos 69 y 70). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos siendo el valor de p de 0,527 y 0,662 respectivamente.

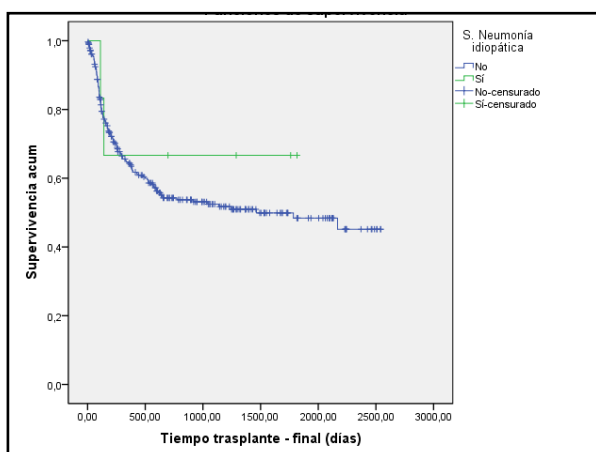


Gráfico 69.- Supervivencia según la presencia de síndrome de neumonía idiopática

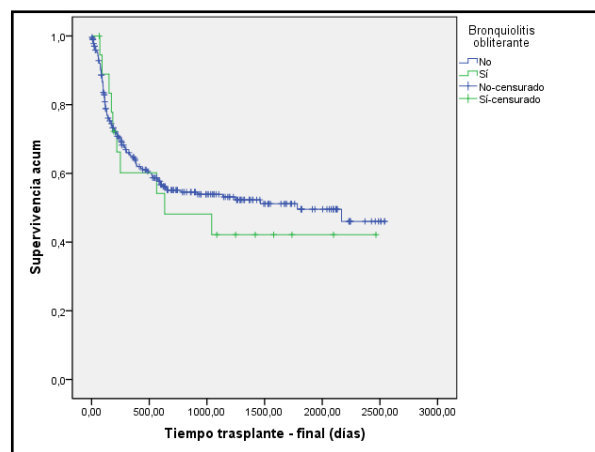


Gráfico 70.- Supervivencia según la presencia de bronquiolitis obliterante

ñ.- Anemia hemolítica autoinmune, trombopenia y neutropenia autoinmune

Otro de los aspectos que se valoraron fue si el desarrollo de anemia hemolítica autoinmune, trombopenia o neutropenia autoinmune influía en la supervivencia de los pacientes (gráficos 71, 72, 73). Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo, siendo los valores de p de 0,599, 0,722 y 0,882 respectivamente.

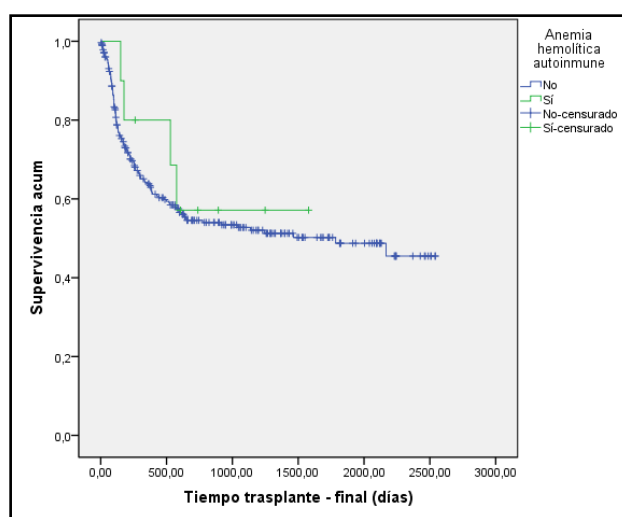


Gráfico 71.- Supervivencia según la presencia de anemia hemolítica autoinmune

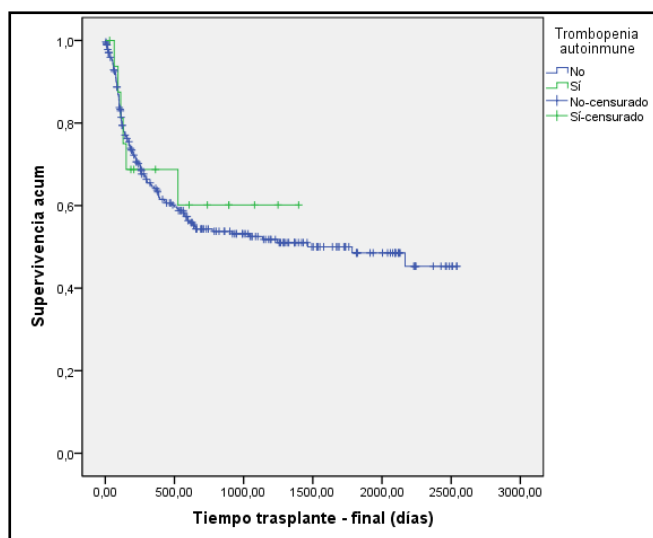


Gráfico 72.- Supervivencia según la presencia de trombopenia autoinmune

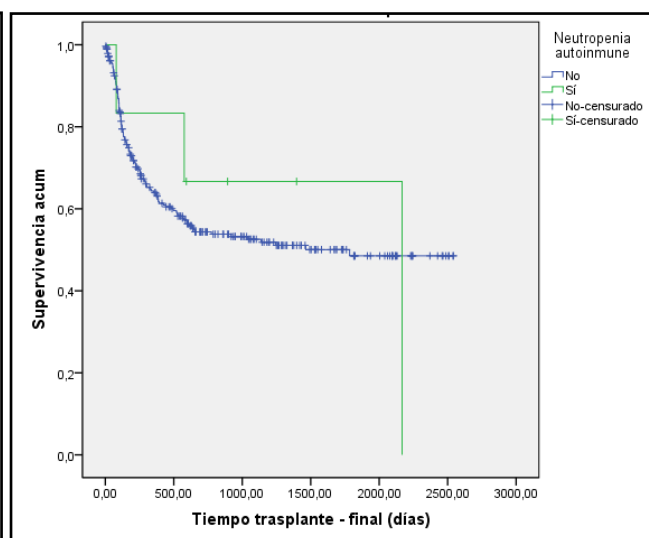


Gráfico 73.- Supervivencia según la presencia de neutropenia autoinmune

o.- Cistitis hemorrágica

Los pacientes que presentaron como complicación cistitis hemorrágica tuvieron una supervivencia menor que los pacientes que no presentaron esta complicación (gráfico 74). Este resultado fue significativo, siendo el valor de p inferior a 0,0005.

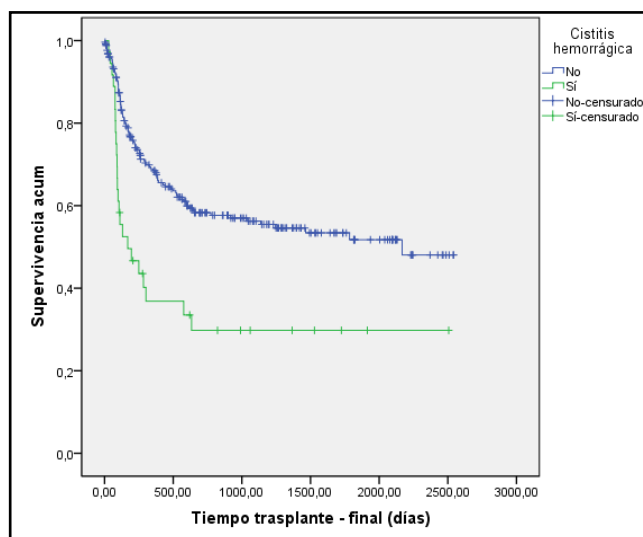


Gráfico 74.- Supervivencia según la presencia de cistitis hemorrágica

p.- Leucoencefalopatía posterior reversible

Finalmente también se analizó si los pacientes con leucoencefalopatía posterior reversible fallecían más que los pacientes sin esta complicación (gráfico 75). El resultado fue estadísticamente significativo, siendo el valor de p de 0,035. HR: 0,539 (IC 95%: 0,304-0,958).

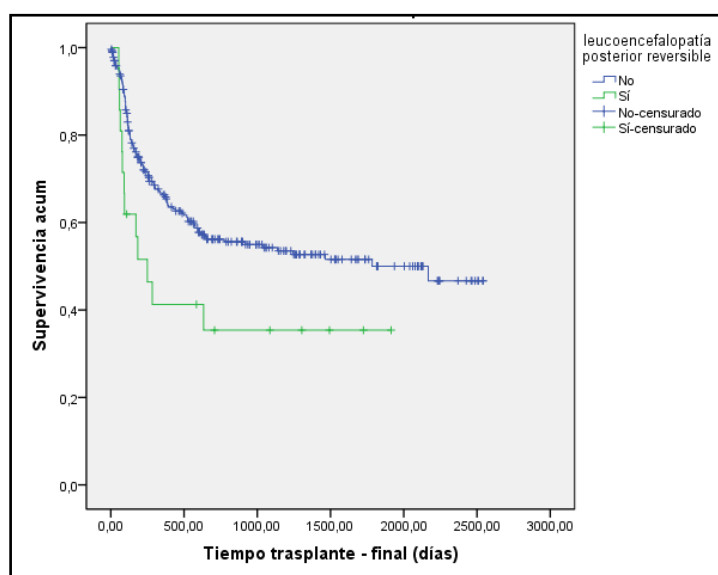


Gráfico 75.- Supervivencia según la presencia de leucoencefalopatía posterior reversible

4.4.2.- Análisis de supervivencia multivariante

-a.- De todos los pacientes trasplantados

-b.- De los pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP

a.- Análisis de supervivencia multivariante de todos los pacientes trasplantados.

Se ha realizado un análisis multivariante con el objetivo de definir qué variables influyen en la supervivencia del paciente trasplantado. Para realizar este análisis se han utilizado las variables que han dado un valor estadísticamente significativo en el análisis univariante. Los resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24.- Análisis multivariante de supervivencia en pacientes trasplantados

Variable	HR	IC al 95%	p
Edad	1,087	1,049-1,126	0,000
Tipo de trasplante	0,503	0,503-0,273	0,028
Ingreso en UCIP	0,317	0,206-0,487	0,000
Fallo de injerto	0,261	0,155-0,429	0,000
EICH agudo	0,632	0,402-0,992	0,046
EICH crónico	3,192	1,881-5,417	0,000
Microangiopatía	0,464	0,264-0,815	0,008
Cistitis hemorrágica	0,426	0,251-0,723	0,002

EICH: enfermedad injerto contra huésped; HR: Razón de tasas de incidencia del evento muerte; IC: intervalo de confianza.

Según los datos obtenidos el riesgo de mortalidad aumentaría 1,087 veces por cada año de aumento de edad. De forma que el riesgo de mortalidad de una diferencia de edad de 10 años sería 1,087 elevado a 10 que sale 2,06. Los pacientes con un trasplante alogénico tienen un riesgo de mortalidad 2 veces superior que los pacientes a los que se les realiza un trasplante autólogo. Los pacientes que ingresan en UCIP tienen un riesgo de mortalidad 3 veces superior con respecto a los pacientes que no ingresan en dicha unidad. En cuanto a las complicaciones postrasplante, los pacientes con fallo de injerto tienen un riesgo de mortalidad cuatro veces superior en comparación con

los que no presentan esta complicación; en los pacientes con EICH agudo el riesgo de mortalidad es 1,5 veces superior que en los pacientes sin EICH agudo; los pacientes con microangiopatía trombótica tiene un riesgo de mortalidad 2 veces superior que los pacientes sin esta complicación; los pacientes con cistitis hemorrágica también tienen un riesgo de mortalidad 2 veces superior a los pacientes que no la presentan.

La razón de tasas de incidencia entre el cociente (numerador: no presentar EICH crónico, denominador: sí presentar EICH crónico) ha sido superior a 1, lo que indica que no presentar EICH crónico aumenta el riesgo de mortalidad. Los pacientes que no desarrollan EICH crónico tienen un riesgo de mortalidad 3 veces superior con respecto a los pacientes que sí presentan esta complicación.

b.- Análisis de supervivencia multivariante de los pacientes trasplantados que han precisado ingreso en UCIP

Para determinar qué variables pueden influir en la supervivencia del paciente trasplantado que ingresa en UCIP se ha realizado un análisis multivariante de supervivencia en este tipo de pacientes. Las variables que han obtenido un resultado estadísticamente significativo se muestran en la tabla 25.

Tabla 25.- Análisis de supervivencia multivariante en los pacientes trasplantados que precisaron ingreso en UCIP

Variable	HR	IC al 95%	p
Edad	1,131	1,059-1,207	0,000
Fallo de injerto	0,020	0,004-0,095	0,000
EICH crónico	3,280	1,565-6,873	0,002
Microangiopatía	0,170	0,075-0,385	0,000

EICH: enfermedad injerto contra huésped; HR: Razón de tasas de incidencia del evento muerte; IC: intervalo de confianza.

Según los datos obtenidos, el riesgo de mortalidad aumentaría 1,131 veces por cada año de aumento de edad. Los paciente sin EICH crónico tienen un riesgo de mortalidad tres veces superior que los pacientes que no presentan esta complicación. La razón de tasa de incidencias entre el cociente (no presentar fallo de injerto/sí presentar fallo de injerto) es 0,02, por lo que presentar fallo de injerto aumenta el riesgo de

mortalidad 50 veces (1/0,02). Por ese mismo motivo, padecer microangiopatía trombótica aumenta 6 veces el riesgo de mortalidad (1/0,17).

5.- DISCUSIÓN

Este estudio describe la evolución y los factores pronósticos de los pacientes trasplantados que precisaron ingreso en UCIP.

El porcentaje de pacientes que precisaron ingreso en UCIP tras la realización de un TPH en esta serie fue un 23%, coincide con las publicaciones recientes⁵². La proporción de pacientes que precisan ingreso en UCIP es variable y en algunas publicaciones puede llegar hasta el 44%⁴¹. Este dato está influido claramente por los criterios de inclusión de cada estudio⁷⁷. González-Vicent y col.⁵¹, publicaron una serie de pacientes trasplantados en el mismo centro entre los años 1998-2002, que incluía 198 pacientes. Ingresaron en UCIP un 18%. Se ha observado un incremento en el número de pacientes que ingresaron en UCIP. Esto puede atribuirse a cambios en las características de los pacientes y de los trasplantes que se realizan en la unidad. Se han realizado trasplantes a pacientes en estadios más avanzados de su enfermedad, se ha observado una disminución en el número de trasplantes autólogos y un aumento en el número de trasplantes alogénicos. Se ha introducido la variante del trasplante haploidéntico.

El tiempo medio transcurrido desde que se realizó el trasplante hasta que ingresaron en la UCIP fue de 147 días. En la mayoría de las series publicadas los pacientes ingresan en UCIP en los primeros dos meses tras la realización del trasplante^{43,44}.

El momento en el que se produce el ingreso en UCIP va a depender de la causa que desencadena dicho ingreso. Los pacientes que ingresaron por dificultad respiratoria en el contexto de un síndrome de injerto ingresaron antes que los pacientes que ingresaron por complicaciones más tardías como la microangiopatía trombótica o leucoencefalopatía posterior reversible. El hecho de que los pacientes de nuestra serie ingresen en la UCIP más tarde, puede explicarse por una precoz identificación y mejor control de las complicaciones precoces del trasplante, tales como el síndrome de injerto o EICH agudo.

Los motivos de ingreso en UCIP fueron muy similares a los descritos en otros trabajos^{48,52}. La principal causa por la que un paciente trasplantado precisa ingresar en una unidad de cuidados intensivos es por insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica^{72,78}. En nuestra serie un 58% de los pacientes que ingresaron en UCIP precisaron ventilación mecánica invasiva, dato comparable a otras publicaciones^{42,48,77}. Se destaca el papel de la ventilación mecánica no invasiva, utilizada en el 40% de los pacientes, considerada una opción terapéutica eficaz en el manejo precoz de la hipoxemia en este tipo de pacientes¹¹⁹.

La media del valor O-PRISM con la que ingresaron los pacientes fue de 10 puntos. Este dato señala que los pacientes que ingresaron en UCIP eran pacientes graves. En nuestra unidad se carece de criterios estandarizados para el ingreso en UCIP. Faraci y col.³⁸ publicaron un estudio retrospectivo para determinar factores de riesgo para ingresar en UCIP en pacientes con enfermedades malignas y no malignas. Estos datos se obtuvieron entre los años 1999 y 2010. A partir del año 2005 se establecieron en su unidad criterios estandarizados para determinar el ingreso en UCIP. Los pacientes que ingresaron antes de 2005 tenían peor pronóstico que los que ingresaban después de dicha fecha. Este dato sugiere que una cooperación más eficiente entre intensivista y oncólogo, con la finalidad de establecer unos criterios de ingreso en UCIP en este tipo de pacientes, podría mejorar su supervivencia. Con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes ingresados en nuestra unidad, se proponen establecer indicaciones de ingreso en UCIP del paciente trasplantado (tabla 26).

Tabla 26.- Indicaciones de ingreso en UCIP del paciente trasplantado.

Insuficiencia respiratoria:

- cociente S/F inferior a 330, pCO₂ superior a 65 mmHg (o 20 mmHg sobre la pCO₂ basal) o necesidad de FiO₂ superior al 50% para mantener una saturación superior a 92%, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva.

Disfunción cardiovascular:

- tras administración de fluidos isotónicos > 40 ml/kg en una hora, presión arterial < percentil 5 para su edad o PAS < 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para su edad.
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener presión arterial en rango normal.
- Dos de las siguientes: acidosis metabólica, incremento de lactato arterial dos veces superior por encima de lo normal, oliguria (<0,5 mL/kg/hora), relleno capilar alargado superior a 5 segundos.

Disfunción neurológica:

- puntuación de Glasgow inferior a 11.
- cambio en el nivel de conciencia con descenso de más de tres puntos desde una puntuación basal anormal.

Daño renal:

- creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal.

S/F: Saturación de oxígeno/FiO₂; PAS: Presión arterial sistólica.

Una de las principales finalidades de este trabajo ha sido determinar los factores de riesgo de un paciente trasplantado para ingresar en UCIP. Esto tiene una gran importancia para poder identificar a los pacientes que pueden desarrollar complicaciones amenazantes para la vida después del trasplante, con el objetivo de prevenirlas y de informar sobre la morbi-mortalidad del proceso al paciente y sus familiares. Se han dividido estos factores de riesgo en aquellos que están presentes antes del trasplante

como por ejemplo el género, la edad, el tipo de enfermedad, que son factores no modificables; posteriormente se han analizado los factores relacionados directamente con el trasplante, tales como el tipo de trasplante, la fuente de progenitores, el acondicionamiento y finalmente los eventos que acontecen tras la realización de un trasplante.

Entre los factores de riesgo *pretrasplante*, se destaca que los pacientes con una enfermedad no maligna tienen un mayor riesgo de ingresar en UCIP que los pacientes con una enfermedad maligna. Esto también ha sido descrito por otros autores como Aspesberro y col.¹²⁰, Díaz y col.⁵⁰ o Faraci y col.³⁸. Este dato puede explicarse porque entre las enfermedades no malignas, se engloba la anemia de Fanconi o los errores congénitos del metabolismo que tienen un alto riesgo de complicaciones amenazantes para la vida, y por la elevada toxicidad del acondicionamiento empleado. Aunque, los pacientes con enfermedad no maligna tienen un mayor riesgo de ingresar en UCIP, no se han observado diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. Esto también coincide con la literatura existente³⁸.

Ni la edad con la que se realiza el trasplante ni el género, han sido identificados como factores de riesgo para ingresar en UCIP. Este dato coincide con otras publicaciones^{38,52}. Aunque el número de niños que ingresaron en UCIP ha sido casi el doble que el de niñas, los porcentajes de ambas categorías han sido muy similares (23% niños y 21% niñas). El género masculino sí ha demostrado en algunos estudios ser un factor de riesgo para ingresar en UCIP⁵¹. Estos autores sugieren que este hecho podría explicarse porque el ser varón es un factor de riesgo de recaída en la leucemia linfoblástica aguda infantil, y por tanto habría una mayor proporción de varones que recibirían un trasplante alogénico en segunda remisión completa y por dicho motivo tendrían más riesgo de ingresar en UCIP. En este estudio, no se ha confirmado que el ser varón sea un factor de riesgo para ingresar en UCIP, pero sí se ha observado que tienen un peor pronóstico, ya que la supervivencia ha sido menor, en comparación con las niñas.

La edad con la que se realiza el trasplante también ha influido en la supervivencia. Los pacientes de mayor edad han tenido un peor pronóstico. Chima y col.⁷⁷ describen que los pacientes que fallecen tienen una edad media superior a los pacientes que

sobreviven (8,8 años vs 6,5 años), aunque en su trabajo este dato no fue estadísticamente significativo ($p=0,3$). Woolfrey y col.¹²¹ intentan identificar factores asociados a la evolución de los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda que reciben un trasplante alogénico. Los pacientes mayores de 10 años y menores de un año de edad tuvieron un peor pronóstico. Observaron que este grupo de pacientes tuvieron un mayor riesgo de EICH y de complicaciones relacionadas con el trasplante.

Dentro de los factores *propios del trasplante*, también se han obtenido datos similares a la literatura existente⁷². El trasplante alogénico y la utilización de cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos son factores de riesgo para ingresar en UCIP. Los pacientes que reciben un trasplante alogénico tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones relacionadas con el trasplante sobre todo por el tratamiento inmunosupresor recibido. La utilización del cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos tiene un injerto más lento¹²².

Los pacientes que recibieron un trasplante alogénico tuvieron mayor riesgo de ingresar en UCIP, y un peor pronóstico ya que la supervivencia de éstos pacientes fue inferior a los pacientes que recibieron un trasplante autólogo.

El número de trasplante realizado no ha sido considerado un factor de riesgo para ingresar en UCIP. Según otras publicaciones, los pacientes que reciben un segundo trasplante tienen mayor probabilidad de ingresar en UCIP⁵².

Se destaca, entre los factores de riesgo *postrasplante*, las siguientes complicaciones: síndrome de injerto, EICH agudo, microangiopatía trombótica y leucoencefalopatía posterior reversible.

El síndrome de injerto se correlaciona con un mayor riesgo de fallo multiorgánico. Se produce como consecuencia de la estimulación de factor de necrosis tumoral y otras citoquinas durante el injerto hematopoyético. Clínicamente se manifiesta con hipoalbuminemia, ganancia de peso, infiltrados pulmonares bilaterales, hipoxia y fiebre de origen no infeccioso. Puede originar, por tanto, complicaciones a nivel pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica⁵⁰, lo que explica que su presencia sea un factor de riesgo para ingresar en UCIP. La presencia de EICH también ha sido considerada en distintas publicaciones como factor de riesgo para desarrollar fallo multiorgá-

nico y la necesidad de ingreso en cuidados intensivos^{43,64}. La microangiopatía trombótica es una de las complicaciones que presenta una mayor morbi-mortalidad ya que también se relaciona con el fallo multiorgánico. La leucoencefalopatía posterior reversible puede manifestarse como cefalea, alteraciones visuales o crisis convulsivas. El hecho de que clínicamente pueda originar estatus convulsivos o alteraciones del nivel de conciencia explicaría que sea un factor de riesgo para ingreso en UCIP, bien para el control del estatus o por la necesidad de ventilación mecánica.

Una vez que el paciente trasplantado ha ingresado en UCIP, se ha intentado determinar, por un lado cuál ha sido la *necesidad de soporte intensivo* en función de la enfermedad de base, el tipo de trasplante realizado y el tipo de acondicionamiento; y por otro lado se ha comparado la evolución entre los pacientes que *sobrevivieron y los que fallecieron* en UCIP.

Con respecto al primer punto, no se han obtenido diferencias significativas al comparar la necesidad de soporte intensivo en función de las características del paciente y del trasplante. Chima y col.⁷⁷ observaron la evolución de 155 pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP entre 2004 y 2010. También estudiaron si existían diferencias en el uso de ventilación mecánica, soporte inotrópico o soporte renal en los pacientes con enfermedad maligna vs no maligna, acondicionamiento mieloablativo vs intensidad reducida y trasplante autólogo vs alogénico. En ese trabajo tampoco encontraron diferencias significativas.

En nuestra serie, esto podría explicarse por el escaso número de pacientes que ingresan en UCIP tras recibir un trasplante autólogo e igualmente el escaso número de pacientes que ingresan en UCIP y reciben un acondicionamiento mieloablativo.

La comparación entre los pacientes que *sobrevivieron y fallecieron* en UCIP, ha tenido como objetivo intentar establecer factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes trasplantados que ingresan en UCIP.

Tanto la puntuación *O-PRISM* como *O-PRISM3* ha sido superior en los pacientes que han fallecido frente a los que han sobrevivido. Esto tiene varias consideraciones. Por un lado podrían utilizarse ambas escalas como parámetros objetivos que ayudarían

a predecir la evolución del paciente en el momento del ingreso. Por otro lado, el hecho de que simplemente considerando las tres variables que diferencian el O-PRISM del O-PRISM3 sirva para estimar el riesgo de mortalidad, da una importancia crucial a estas tres variables: valor de PCR al ingreso, presencia de EICH y presencia de sangrado macroscópico en el momento del ingreso en UCIP. Utilizando estos resultados, se podría plantear un estudio prospectivo, en el cual se obtendrían las puntuaciones O-PRISM y O-PRISM3 en el momento del ingreso y a la semana del ingreso. En aquellos pacientes en los que el sistema de puntuación mejore, se continuaría con el soporte necesario, por el contrario, en los pacientes en los que no se objetive una mejoría, se plantearía la limitación del esfuerzo terapéutico.

La necesidad de *ventilación mecánica* así como la duración de la misma, han influido en la supervivencia de los pacientes ingresados en UCIP. Entre los pacientes que fallecieron en UCIP, hubo una mayor proporción que precisaron ventilación mecánica y mayor duración de la misma. Los pacientes que estuvieron intubados más de 12 días tuvieron un peor pronóstico. Aspesberro y col.⁵², analizaron la evolución de 266 pacientes trasplantados, de los cuales 53 ingresaron en UCIP, definieron como factor de riesgo de mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica durante más de siete días. La afectación pulmonar continúa siendo el talón de Aquiles en el paciente trasplantado. Tamburro y col.⁷² se plantean que la fisiopatología es diferente en pacientes que reciben un trasplante alogénico y por tanto propone la utilización de tratamiento distintos a los habituales tales como TCDE, etanercept o surfactante^{83,97,123}. La duración de la ventilación mecánica es un criterio utilizado por algunos autores para la limitación del esfuerzo terapéutico. Se considera plantear esta posibilidad en pacientes intubados durante más de 15 días en los que no se evidencia ninguna mejoría clínica, e incluso Hayes y col.⁴⁴ plantean que cuando la causa es una neumonitis, el tiempo para evidenciar la mejoría no debe ser superior a 72 horas.

También se ha observado que la necesidad de *soporte inotrópico* y duración del mismo fue mayor en los pacientes que fallecieron. Esto ya fue mencionado por Rubinfeld y Crawford⁶⁷ en el año 1996, cuando describieron en pacientes adultos trasplantados que el pronóstico empeoraba si precisaban soporte inotrópico. Publicaciones más

recientes en pacientes pediátricos también describen el fallo cardíaco y la necesidad de soporte inotrópico como factor de riesgo de mortalidad ⁵².

Finalmente se ha realizado un *estudio de supervivencia*. En primer lugar, se ha analizado la supervivencia de todos los pacientes trasplantados. En segundo lugar, se ha estudiado la supervivencia sólo en los pacientes que precisaron ingresar en UCIP.

La supervivencia de todos los pacientes trasplantados, al final del periodo de seguimiento, ha sido 57%. Se ha observado que los pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP tuvieron una supervivencia menor que los pacientes que no precisaron ingreso en dicha unidad. Al final del periodo de estudio, la supervivencia de los pacientes que ingresaron y no ingresaron en UCIP fue de 15% (IC 95%: 4-26) frente al 56% (IC 95%: 48,2-63,8) respectivamente ($p < 0,0005$). Este dato coincide con publicaciones existentes ^{43,48}. Por tanto, el ingreso en UCIP, tiene una gran relevancia en la evolución del paciente. A pesar de que los pacientes que precisaron ingreso en UCIP, tuvieron un peor pronóstico, la comparación con otras series del mismo centro ha permitido observar una disminución de la mortalidad a lo largo del tiempo. La supervivencia de los pacientes que ingresaron en UCIP a los tres años de seguimiento fue de 31% (IC 95%: 19-43). Díaz y col. ⁵⁰ analizaron la supervivencia de los pacientes que ingresaron en UCIP, entre 1993 y 2001, obteniendo una supervivencia a los tres años de seguimiento del 15%. González-Vicent y col. ⁵¹ observaron a los pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP entre 1998 y 2002, estimaron que la probabilidad de supervivencia a los tres años de seguimiento era de $24,2 \pm 7\%$. En esta mejoría en la supervivencia puede haber influido la administración de profilaxis para el síndrome de injerto, la identificación precoz de infecciones (determinaciones seriadas de Citomegalovirus y Adenovirus), un mayor uso de acondicionamientos de intensidad reducida, la administración de busulfan intravenoso y la manipulación del inóculo.

En el análisis univariante de supervivencia de todos los pacientes trasplantados se ha obtenido que los pacientes que recibieron un acondicionamiento mieloablativo o un inóculo sin manipular, tuvieron una supervivencia superior frente a los pacientes que recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida o un inóculo manipulado.

Debido a que este resultado podía verse influido por el tipo de trasplante, se realizó un análisis estratificado, considerando sólo a los pacientes que habían recibido un trasplante alogénico. En este último análisis los resultados no fueron estadísticamente significativos. La manipulación del inóculo tiene como principal objetivo la eliminación de linfocitos T con la intención de disminuir la incidencia y severidad del EICH. Con este procedimiento también se eliminan poblaciones linfocitarias mediadoras del efecto injerto contra leucemia, células facilitadoras del implante y células inmunocompetentes¹²⁴. En esta serie no se ha podido demostrar si la manipulación influye en la supervivencia del paciente.

Las complicaciones que han obtenido un resultado significativo, y han demostrado que su presencia empeoró el pronóstico de todos los pacientes trasplantados han sido: fallo de injerto, EICH agudo, microangiopatía trombótica y cistitis hemorrágica.

El *fallo de injerto* se describe como una complicación grave en el paciente trasplantado¹²⁵. Se caracteriza por pancitopenia e inmunosupresión, por lo que se dan las condiciones idóneas para padecer infecciones graves con una alta tasa de mortalidad¹²⁶.

La presencia de *microangiopatía trombótica* ha sido la única entidad definida al mismo tiempo como factor de riesgo para ingresar en UCIP, y ha influido en el pronóstico, tanto de todos los pacientes trasplantados, como en el análisis multivariante de supervivencia de los pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP. En la literatura, se define esta complicación como devastadora, describiéndose una tasa de mortalidad de hasta un 60%¹²⁷. Uno de los principales problemas que plantea esta entidad es que sus criterios diagnósticos, así como su fisiopatología y su tratamiento son aún inciertos^{28,128}. A pesar de esto, debido a su pobre pronóstico, se destaca la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz para intentar mejorar la supervivencia de estos pacientes.

La *cistitis hemorrágica* también se describe como una complicación con alta morbi-mortalidad¹²⁹. Esto se explicaría porque la cistitis hemorrágica podría considerarse como una manifestación más de aloreactividad, y por otro lado, debido a su relación con infección por poliomavirus, podría subyacer en estos pacientes un estado de

inmunosupresión grave, que los haría susceptibles a padecer otras infecciones virales oportunistas.

Otro de los resultados obtenidos ha sido que los pacientes con *EICH crónico* tuvieron una supervivencia mayor que los pacientes que no presentaron esta complicación. En los análisis de supervivencia multivariante, tanto considerando a todos los pacientes trasplantados como a los pacientes que ingresan en la UCIP, la presencia de *EICH crónico* se ha interpretado como factor protector de mortalidad. Esto podría explicarse porque la presencia de *EICH crónico* disminuye la incidencia de recidiva en los pacientes con leucemia¹⁴. La influencia del *EICH crónico* en la supervivencia es un balance entre los efectos negativos, representados por el incremento de la mortalidad relacionada con el tratamiento, y los efectos positivos, explicados por el efecto anti-leucémico y menor riesgo de recaídas. Lee y col.¹³⁰ identificaron un subgrupo de pacientes con *EICH crónico* limitado, cuya supervivencia fue superior que la de los pacientes que no presentaron esta complicación. Resaltaron la importancia de tener un buen sistema de clasificación de los pacientes con *EICH crónico*, que permita diferenciar entre los pacientes con *EICH crónico* severo, candidatos a ensayos para mejorar el manejo de esta complicación, y pacientes con *EICH crónico* limitado, con una severidad moderada, o incluso de “bajo riesgo”, en los cuales la supervivencia puede ser superior a los pacientes que no desarrollan *EICH*. En este último grupo de pacientes recomiendan no usar tratamientos agresivos, y no prolongar el tratamiento inmunosupresor¹³⁰.

Este estudio tiene importantes limitaciones englobadas dentro de su naturaleza retrospectiva.

Sin duda, se piensa que pone los cimientos para la realización de un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar en qué momento se llevaría a cabo la limitación del esfuerzo terapéutico en este tipo de pacientes. Se realizaría un sistema de puntuación que se podría ejecutar al ingreso y a la semana del ingreso en UCIP. Para crear este sistema de puntuación se utilizarían las variables significativas obtenidas en el análisis multivariable de supervivencia de los pacientes que ingresan en UCIP.

6.- CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo de ingresar en UCIP de los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores en el periodo 2005-2011 fueron complicaciones del procedimiento: síndrome de injerto, EICH agudo, microangiopatía trombótica y leucoencefalopatía posterior reversible.

2. Los factores que influyeron en la mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores fueron complicaciones postrasplante: fallo del injerto (que multiplicó por 50 el riesgo), microangiopatía trombótica (multiplicó por 6 el riesgo) y la edad (el riesgo de fallecer aumentaría por 1,13 veces por cada año de incremento de edad). Los pacientes que no desarrollaron EICH crónico tuvieron 3 veces más riesgo de fallecer que los que presentaron esta complicación.

3. Las causas que motivaron el ingreso de estos pacientes en UCIP fueron: insuficiencia respiratoria (66 %), inestabilidad hemodinámica (19%) y complicaciones neurológicas (10%), que coinciden con los motivos de ingreso de otros periodos anteriores y de lo descrito en otros estudios.

4. La puntuación O-PRISM y O-PRISM3 al ingreso, así como la necesidad y duración de la ventilación mecánica y del soporte inotrópico, podrían utilizarse como parámetros clínico-analíticos para predecir la evolución del paciente trasplantado que ingresa en UCIP.

5. El presente estudio muestra un incremento en el porcentaje (7%) de pacientes trasplantados que ingresaron en UCIP en el periodo 2005-2011, con respecto al observado en periodos anteriores (1998-2002). Esto se explica por el aumento tanto de la cantidad como de la complejidad en los trasplantes realizados.

6.-La supervivencia a largo plazo del paciente trasplantado que ingresa en UCIP ha aumentado en un 15 % con respecto a las experiencias anteriores (1993-2001).

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England journal of medicine*. Sep 12 1957;257(11):491-496.
2. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *The New England journal of medicine*. Oct 11 2007;357(15):1472-1475.
3. Dehn J, Arora M, Spellman S, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Dec 2008;14(12):1334-1340.
4. Petersdorf EW, Hansen JA. New advances in hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. Nov 2008;15(6):549-554.
5. Davies SM, Wang D, Wang T, et al. Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Mar 2009;15(3):360-366.
6. Chandrasekar P, Ljungman PT. Antifungal therapy strategies in hematopoietic stem-cell transplant recipients: early treatment options for improving outcomes. *Transplantation*. Jul 27 2008;86(2):183-191.
7. Chima RS, Abulebda K, Jodele S. Advances in critical care of the pediatric hematopoietic stem cell transplant patient. *Pediatric clinics of North America*. Jun 2013;60(3):689-707.
8. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. Dec 15 2007;110(13):4576-4583.
9. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working

- Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 15 2004;22(24):4872-4880.
10. Warkentin PI. Voluntary accreditation of cellular therapies: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). *Cytotherapy*. 2003;5(4):299-305.
11. Díaz MA. 2010. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Tratamientos de acondicionamiento. En: Sánchez de Toledo Codina J, Ortega Aramburu JJ, editores. Manual práctico de hematología y oncología pediátrica. Madrid: Ergon. p. 399-403.
12. van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. *Hematology/oncology clinics of North America*. Oct 1999;13(5):1065-1089, viii.
13. Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2008;41(2):215-221.
14. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best practice & research. Clinical haematology*. Jun 2008;21(2):251-257.
15. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Dec 2005;11(12):945-956.
16. Panoskaltsis-Mortari A, Griesse M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. May 1 2011;183(9):1262-1279.
17. Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK. Lung function, pulmonary complications, and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Jul 2009;15(7):817-826.

18. Gronroos MH, Bolme P, Winiarski J, Berg UB. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jun 2007;39(11):717-723.
19. Kist-van Holthe JE, Goedvolk CA, Brand R, et al. Prospective study of renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Pediatr Nephrol.* Dec 2002;17(12):1032-1037.
20. Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol.* Jan 2004;19(1):91-95.
21. Tomaske M, Bosk A, Eylich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology.* Jun 2003;121(6):886-891.
22. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Critical care medicine.* Dec 2001;29(12):2276-2280.
23. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* Nov 2011;17(11):1713-1720.
24. Ozkaynak MF, Weinberg K, Kohn D, Sender L, Parkman R, Lenarsky C. Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant.* Jun 1991;7(6):467-474.
25. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Bone Marrow Transplant.* Aug 2010;45(8):1287-1293.
26. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* Dec 1987;44(6):778-783.

27. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Sep 1992;10(3):197-214.
28. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* Aug 11 2011;118(6):1452-1462.
29. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation.* Jan 15 2008;85(1):22-28.
30. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* Jan 2007;92(1):95-100.
31. Faraci M, Lanino E, Dini G, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology.* Dec 24 2002;59(12):1895-1904.
32. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2005;35(1):71-76.
33. Schmidt K, Schulz AS, Debatin KM, Friedrich W, Classen CF. CNS complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and clinical study of survivors. *Pediatric blood & cancer.* Feb 2008;50(2):331-336.
34. Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Seminars in neurology.* Jul 2010;30(3):287-295.
35. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR. American journal of neuroradiology.* Jun 2008;29(6):1036-1042.
36. Piastra M, Fognani G, Franceschi A. Pediatric Intensive Care Unit admission criteria for haemato-oncological patients: a basis for clinical guidelines implementation. *Pediatric reports.* Jun 16 2011;3(2):e13.
37. Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, Waldron M, Butler K, O'Meara A. Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric

- haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Irish journal of medical science*. 2010;180(1):85-89.
38. Faraci M, Bagnasco F, Giardino S, et al. Intensive Care Unit Admission in Children With Malignant or Nonmalignant Disease: Incidence, Outcome, and Prognostic Factors: A Single-Center Experience. *Journal of pediatric hematology/oncology*. Oct 31 2013.
 39. Haase R, Lieser U, Kramm C, et al. Management of oncology patients admitted to the paediatric intensive care unit of a general children's hospital - a single center analysis. *Klinische Padiatrie*. May 2011;223(3):142-146.
 40. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Sep 2005;6(5):531-536.
 41. van Gestel JP, Bollen CW, van der Tweel I, Boelens JJ, van Vught AJ. Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. *Critical care medicine*. Oct 2008;36(10):2898-2904.
 42. Kache S, Weiss IK, Moore TB. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2006;10(3):299-303.
 43. Diaz de Heredia C, Moreno A, Olive T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant*. Jul 1999;24(2):163-168.
 44. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, et al. The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *British journal of haematology*. Aug 1998;102(3):666-670.
 45. McArthur J, Pettersen G, Jouvét P, Christensen M, Tamburro R. The care of critically ill children after hematopoietic SCT: a North American survey. *Bone Marrow Transplant*. Feb 2011;46(2):227-231.
 46. Sullivan KJ, Goodwin SR, Sandler E, Joyce M. Critical care of the pediatric hematopoietic stem cell recipient in 2005. *Pediatr Transplant*. Dec 2005;9 Suppl 7:12-24.

47. Soubani AO. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Critical care medicine*. Sep 2006;34(9 Suppl):S251-267.
48. Cheuk DKL, Ha SY, Lee SL, Chan GCF, Tsoi NS, Lau YL. Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematological Oncology*. 2004;22(1):1-9.
49. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S. Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Critical care medicine*. Jun 1999;27(6):1181-1186.
50. Diaz MA, Vicent MG, Prudencio M, et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. Mar 2002;87(3):292-298.
51. Gonzalez-Vicent M, Marin C, Madero L, Sevilla J, Diaz MA. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *Journal of pediatric hematology/oncology*. Oct 2005;27(10):526-531.
52. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, Brogan TV, Roberts JS. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Journal of intensive care medicine*. Jan-Feb 2014;29(1):31-37.
53. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Annals of Intensive Care*. 2012;2(1):14.
54. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):5.
55. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive care medicine*. Jan 2006;32(1):3-5.
56. Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive care medicine*. Oct 2003;29(10):1688-1695.
57. Todd K, Wiley F, Landaw E, et al. Survival outcome among 54 intubated pediatric bone marrow transplant patients. *Critical care medicine*. Jan 1994;22(1):171-176.

58. Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS. Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Critical care medicine*. Mar 2000;28(3):830-835.
59. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical care medicine*. Nov 1988;16(11):1110-1116.
60. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Critical care medicine*. May 1996;24(5):743-752.
61. Schneider DT, Lemburg P, Sprock I, Heying R, Gobel U, Nurnberger W. Introduction of the oncological pediatric risk of mortality score (O-PRISM) for ICU support following stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. May 2000;25(10):1079-1086.
62. van Veen A, Karstens A, van der Hoek AC, Tibboel D, Hahlen K, van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive care medicine*. Mar 1996;22(3):237-241.
63. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Critical care medicine*. Sep 1994;22(9):1485-1491.
64. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Gobel U, Nurnberger W. Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. Mar 2002;29(5):383-389.
65. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Sep 1998;158(3):876-884.
66. Marcin JP, Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. Decision support issues using a physiology based score. *Intensive care medicine*. Dec 1998;24(12):1299-1304.
67. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Annals of internal medicine*. Oct 15 1996;125(8):625-633.
68. Bojko T, Notterman DA, Greenwald BM, De Bruin WJ, Magid MS, Godwin T. Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow

- transplantation: an outcome and pathologic study. *Critical care medicine*. Apr 1995;23(4):755-759.
69. Keenan HT, Bratton SL. Pediatric intensive care unit mortality and the oncology patient: has survival really changed? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Sep 2005;6(5):610-611.
70. Martin PL. To stop or not to stop: how much support should be provided to mechanically ventilated pediatric bone marrow and stem cell transplant patients? *Respiratory care clinics of North America*. Sep 2006;12(3):403-419.
71. Naeem N, Reed MD, Creger RJ, Youngner SJ, Lazarus HM. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant*. Jan 2006;37(2):119-133.
72. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. May 2008;9(3):270-277.
73. Lamas A, Otheo E, Ros P, et al. Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive care medicine*. Jan 2003;29(1):91-96.
74. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation*. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1299-1305.
75. Hassan NE, Mageed AS, Sanfilippo DJ, Reischman D, Duffner UA, Rajasekaran S. Risk factors associated with pediatric intensive care unit admission and mortality after pediatric stem cell transplant: possible role of renal involvement. *World Journal of Pediatrics*. 2012;9(2):140-145.
76. Odek C, Kendirli T, Dogu F, et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. *Journal of clinical immunology*. Apr 2014;34(3):309-315.

77. Chima RS, Daniels RC, Kim M-O, et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(6):e336-e342.
78. Cole TS, Johnstone IC, Pearce MS, et al. Outcome of children requiring intensive care following haematopoietic SCT for primary immunodeficiency and other non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2012;47(1):40-45.
79. Talmadge JE, Reed E, Ino K, et al. Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant*. Jan 1997;19(2):161-172.
80. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 1 2005;23(22):5074-5087.
81. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant*. Jan 2004;33(2):189-195.
82. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*. Jun 2012;5(3):291-302.
83. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J, et al. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(7):395-400.
84. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. Feb 5 1998;338(6):347-354.
85. Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M, et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology*. Sep 2002;97(3):682-692.

86. De la Oliva Senovilla P, Alvarez Rojas E. 2011. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. En: Casado Flores J, Martínez de Azagra A, Serrano A, editores. Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños. Madrid: Ergon. p 169-77.
87. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Critical care medicine*. Oct 1994;22(10):1530-1539.
88. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. Jul 2001;29(7):1360-1369.
89. Hagen SA, Craig DM, Martin PL, et al. Mechanically ventilated pediatric stem cell transplant recipients: effect of cord blood transplant and organ dysfunction on outcome. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Apr 2003;4(2):206-213.
90. Gupta P, Green JW, Tang X, et al. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA pediatrics*. Mar 1 2014;168(3):243-249.
91. Jodele S, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Witte D, Chima R. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Feb 2013;19(2):202-207.
92. Rowan CM, Nitu ME, Rigby MR. Inconsistencies in care of the pediatric hematopoietic stem cell transplant recipient with respiratory failure: opportunity for standardization and improved outcome. *Pediatr Transplant*. Mar 2014;18(2):230-235.
93. García Teresa MA, Nieto Moro M. 2011. Ventilación no invasiva. En: Casado Flores J, Martínez de Azagra A, Serrano A, editores. Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños. Madrid: Ergon. Madrid: Ergon. p101-15.

94. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Critical care medicine*. Mar 2001;29(3):519-525.
95. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *The New England journal of medicine*. Feb 15 2001;344(7):481-487.
96. Elbahlawan L, West NK, Avent Y, et al. Impact of continuous renal replacement therapy on oxygenation in children with acute lung injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric blood & cancer*. Sep 2010;55(3):540-545.
97. DiCarlo JV, Alexander SR, Agarwal R, Schiffman JD. Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*. Oct 2003;25(10):801-805.
98. Garzia F, Todor R, Scalea T. Continuous arteriovenous hemofiltration countercurrent dialysis (CAVH-D) in acute respiratory failure (ARDS). *The Journal of trauma*. Sep 1991;31(9):1277-1284; discussion 1284-1275.
99. Cosentino F, Paganini E, Lockrem J, Stoller J, Wiedemann H. Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. A randomized trial. *Contributions to nephrology*. 1991;93:94-97.
100. Hoste EA, Vanholder RC, Lameire NH, et al. No early respiratory benefit with CVVHDF in patients with acute renal failure and acute lung injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Dec 2002;17(12):2153-2158.
101. Ullrich R, Roeder G, Lorber C, et al. Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. *Anesthesiology*. Aug 2001;95(2):428-436.
102. Su X, Bai C, Hong Q, et al. Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in a canine model of acute lung injury. *Intensive care medicine*. Nov 2003;29(11):2034-2042.

103. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Critical care medicine*. Apr 1993;21(4):522-526.
104. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care medicine*. Mar 2009;37(3):803-810.
105. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Critical care medicine*. Nov 2000;28(11):3581-3587.
106. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. Nov 8 2001;345(19):1368-1377.
107. Sevransky JE, Nour S, Susla GM, Needham DM, Hollenberg S, Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2007;11(3):R67.
108. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *Jornal de pediatria*. May 2007;83(2 Suppl):S36-45.
109. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ*. Jun 14 2008;336(7657):1367-1370.
110. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Critical care medicine*. Nov 2001;29(11):2051-2059.
111. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. Mar 10 2007;369(9564):836-843.
112. Goldstein B, Nadel S, Peters M, et al. ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the*

- World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. May 2006;7(3):200-211.
113. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Critical care medicine*. Jul 1995;23(7):1294-1303.
 114. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical care medicine*. Apr 1998;26(4):645-650.
 115. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Aug 21 2002;288(7):862-871.
 116. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. May 2001;27(9):893-898.
 117. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant*. Feb 2008;41(3):229-237.
 118. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Jan 2005;6(1):2-8.
 119. Dager S, Durand P, Javouey E, Mercier J. *Acute respiratory distress syndrome in children*. 4^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
 120. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, Brogan TV, Roberts JS. Outcome of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Requiring Mechanical Ventilation. *Journal of intensive care medicine*. 2012.
 121. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, et al. Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood*. Mar 15 2002;99(6):2002-2008.

122. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. Jun 9 2007;369(9577):1947-1954.
123. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jan 26 2005;293(4):470-476.
124. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Martinez C, et al. Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood. *Blood*. Jun 1 1997;89(11):3967-3973.
125. Park JA, Koh KN, Choi ES, et al. Successful rescue of early graft failure in pediatric patients using T-cell-depleted haploidentical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. Feb 2014;49(2):270-275.
126. Ahmed N, Leung KS, Rosenblatt H, et al. Successful treatment of stem cell graft failure in pediatric patients using a submyeloablative regimen of campath-1H and fludarabine. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Nov 2008;14(11):1298-1304.
127. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. Feb 2004;44(2):294-304.
128. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant*. Oct 2007;40(8):709-719.
129. Oshrine B, Bunin N, Li Y, Furth S, Laskin BL. Kidney and bladder outcomes in children with hemorrhagic cystitis and BK virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Dec 2013;19(12):1702-1707.
130. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. Jul 15 2002;100(2):406-414.